

明細書

芳香族化合物の製造方法

5 技術分野

本発明は、芳香族化合物の製造方法に関し、より詳しくは、鉄触媒を用いたハロゲン化アルキル等の脂肪族有機化合物と、芳香族有機金属試薬のクロスカップリング反応による芳香族化合物の製造方法に関する。

10 背景技術

アルキル化芳香族化合物、特に第二級アルキル基を芳香環上に有する一群の芳香族化合物は、医薬や農薬等の化成品中間体、液晶などの原料として有用であることが知られている。

従来、第二級アルキル基を持つ芳香族化合物の位置選択的な製造方法として、ニッケル又はパラジウム触媒存在下で、アルキルマグネシウム試薬とハロゲン化アリール又はアリールスルホン酸エステルとをカップリング反応させる方法が知られていた (Hayashi, T. ; Konishi, M. ; Kobori, Y. ; Kumada, M. ; Higuchi, T. ; Hirotsu, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 158-163、Ogasawara, M. ; Yoshida, K. ; Hayashi, T. *Organometallics*, 2000, 19, 1567-1571、Doherty, S. ; Knight, J. ; Robins, E. G. ; Scanlan, T. H. ; Champkin, P. A. Clegg, W. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 5110-5111)。

しかしながら、この方法によれば、複雑な構造を有するホスフィン配位子の添加が必須であり、かつ第二級アルキル基の構造によっては、第二級アルキル基から第一級アルキル基への異性化を伴い目的生成物を高収率で得ることができないという問題があった。また、ニッケル触媒又はパラジウム触媒という毒性の高いあるいは高価な触媒が必要であるという問題があり、医薬や農薬といった毒性の高い試薬を避ける必要がある分野で大量合成への応用ができないという問題があった。

また、ハロゲン化アルキル又はアルキルスルホン酸エステルと芳香族有機

金属試薬からアルキル基を有する芳香族化合物を製造する方法として、ジエン配位子存在下パラジウムを触媒としてアルキルスルホン酸エステルあるいはハロゲン化アルキルと芳香族マグネシウム試薬をクロスカップリングさせる方法 (Terao, J.; Naitoh, Y.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *Chem. Lett.* **2003**, 32, 890-901) や、ジエン配位子存在下銅やニッケルを触媒としてハロゲン化アルキルと芳香族マグネシウム試薬を触媒的にクロスカップリングする方法 (Terao, J.; Ikumi, A.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5646-5647) も知られている。

その他にも、トリシクロヘキシルホスフィンなどの嵩高いホスフィン配位子存在下、パラジウム触媒によるハロゲン化アルキルと芳香族亜鉛化合物、芳香族スズ化合物または芳香族ケイ素化合物との触媒的なクロスカップリング反応 (Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12527-12530, Tang, H.; Menzel, K.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 5079-5082, Lee, J.-Y.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5616-5617.) も知られている。

しかしながらこれらの方法によって第二級アルキル基を導入する場合、脱離反応などの副反応によりアルケンが生じ、目的生成物が低収率でしか生成しないため、第二級アルキル置換基を有する芳香族化合物の合成には適用できないという問題があった。

また、第二級ハロゲン化アルキルと芳香族有機金属化合物からアルキル基を有する芳香族化合物を製造する方法として、ニッケル触媒を用いた芳香族ホウ素化合物を、第二級ハロゲン化アルキルと触媒的にクロスカップリング反応させるという方法も知られている (Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1340-1341)。この方法によれば、種々の第二級アルキル置換基を有する芳香族化合物が合成可能であるが、やはり毒性の高いニッケルを用いなければならない点などの問題点は解決されていない

また、触媒として廉価であり且つ低毒性の鉄触媒を用いた方法として、ハロゲン化アリールあるいはハロゲン化アルケニル等の不飽和有機ハロゲン化合物あるいはアリルリン酸エステル等の求電子剤と、芳香族あるいはアルキル

マグネシウム試薬、亜鉛試薬又はマンガン試薬とをクロスカップリング反応させるという方法が知られている (Furstner, A.; Leitner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41, 609-612, Furstner, A.; Leitner, A.; Mendez, M.; Krause, H.; *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 13856-13863、米国公開公報 2003/0220498)。

- 5 この方法で第二級アルキルマグネシウム試薬とハロゲン化アリールから第二級アルキル置換基を有する芳香族化合物を合成することは可能である。しかしながら、第二級アルキルマグネシウム試薬調製時に、カルボニル基、シアノ基など多くの官能基が共存できないことに加えて、収率が50%~60%と低く、多種多様なアルキル化芳香族化合物の製造方法としては適さないという問題があった。またこの方法での反応条件下でハロゲン化アルキルと芳香族マグネシウム試薬を用いた場合、脱離反応等の副反応によりオレフィンの生成が優先し、目的生成物は低収率でしか生成しないという問題があった。

- 15 また、触媒量の *N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA) を配位子として有する鉄錯体触媒を用いて、ハロゲン化アルキルと芳香族マグネシウム試薬とのカップリング反応を行う方法が知られている (Martin, R.; Furstner, A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* 2004, 43, 3955-3957.)。しかしながら、この方法によれば、ハロゲン化アルキルとして、塩化物、フッ化物を用いた場合には全く反応が進まないという問題があった。

- 20 更に、触媒として三価の鉄アセチルアセトナート錯体を用い、ジアミン配位子を使わず、溶媒をテトラヒドロフラン (THF) からジエチルエーテルに変えた以外は上記と同様の方法でカップリング反応を行う方法も知られている (Nagano, T.; Hayashi, T. *Org. Lett.* 2004, 6, 1297-1299.)。しかしながら、この方法においても、ハロゲン化アルキルとして、塩化物、フッ化物を用いた場合には全く反応が進まないという問題があった。のみならず、収率は一般に低く、実用的でないという問題もあった。

このため、大量合成が可能であり、かつ安全性の高い方法で多種多様な第一級または第二級アルキル置換基を有する芳香族化合物を高収率で得る方法が望まれていた。

発明の開示

本発明は、低毒性、廉価かつ入手容易な鉄触媒を使用し、多種多様なアルキル置換基を有する芳香族化合物の実践的な製造方法を提供することを目的とする。

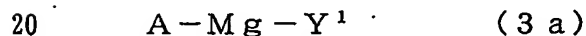
即ち、本発明の第1態様では、下記式(1)で示される芳香族化合物の製造方法であって、



[式中、Rは、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は、 $C_3 \sim C_{10}$ 飽和環基若しくは不飽和環基であって、前記環は、酸素原子又は式-N(B)-で示される基(式中、Bは水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ 炭化水素基、又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル基である。)で中断されていてもよく、かつ、置換基を有していてもよく、Aは、置換基を有していてもよい $C_4 \sim C_{20}$ 芳香族基又は置換基を有していてもよい複素芳香族基である。] 鉄触媒およびジアミン化合物存在下、下記式(2)で示される化合物と、

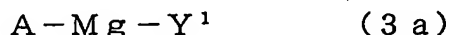


[式中、Rは上記の意味を有する。Xは、ハロゲン原子又はスルホン酸エステルである。] 下記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬と、

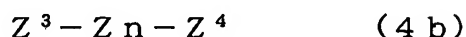


[式中、Aは上記の意味を有する。 Y^1 は、臭素、ヨウ素、塩素、又は炭素アニオン配位子である。] を反応させることを特徴とする、芳香族化合物の製造方法が提供される。

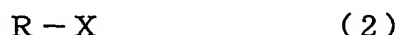
また、本発明の第2態様では、上記式(1)で示される芳香族化合物の製造方法であって、ジアミン化合物存在下、下記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬と、



[式中、Aは上記の意味を有する。Y¹は、臭素、ヨウ素、塩素、又は炭素アニオン配位子である。] 下記式(4b)で示される亜鉛化合物とを反応させ、反応混合物を得る工程と、



- 5 [式中、Z³およびZ⁴は、それぞれ、互いに独立し、同一または異なって、臭素、ヨウ素、塩素、フッ素、又はトリフルオロメタンスルホニル基である。] 鉄触媒存在下、前記反応混合物と、下記式(2)で示される化合物と、

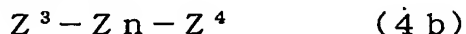


- 10 [式中、Rは上記の意味を有する。Xは、ハロゲン原子又はスルホン酸エステルである。] を反応させる工程とを含むことを特徴とする、芳香族化合物の製造方法が提供される。

また、本発明の第3態様では、上記式(1)で示される芳香族化合物の製造方法であって、ジアミン化合物存在下、下記式(3c)で示される芳香族リチウム試薬と、

- 15 $A - Li \quad (3c)$

[式中、Aは上記の意味を有する。] 下記式(4b)で示される亜鉛化合物とを反応させ、



- 20 [式中、Z³およびZ⁴は、それぞれ、互いに独立し、同一または異なって、臭素、ヨウ素、又は塩素である。] 次いで、マグネシウム、チタン、ジルコニウム、ハフニウム、ガリウム及びアルミニウムからなる群より選ばれる一種以上の金属を含むルイス酸金属化合物を反応させ、反応混合物を得る工程と、

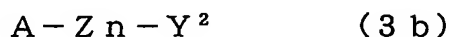
鉄触媒存在下、前記反応混合物と、下記式(2)で示される化合物と、

- 25 $R - X \quad (2)$

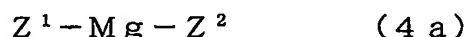
[式中、Rは上記の意味を有する。Xは、ハロゲン原子又はスルホン酸エステルである。]

を反応させる工程とを含むことを特徴とする、芳香族化合物の製造方法が提供される。

また、本発明の第4態様では、上記式(1)で示される芳香族化合物の製造方法であって、ジアミン化合物存在下、下記式(3b)で示される芳香族亜鉛試薬と、



- 5 [式中、Aは上記の意味を有する。Y²は、臭素、ヨウ素、又は塩素である。]
下記式(4a)で示されるマグネシウム化合物とを反応させ、反応混合物を得る工程と、



- 10 [式中、Z¹は、炭素アニオン配位子であり、Z²は、臭素、ヨウ素、又は塩素である。] 鉄触媒存在下、前記反応混合物と、下記式(2)で示される化合物と、



[式中、Rは上記の意味を有する。Xは、ハロゲン原子又はスルホン酸エステルである。]

- 15 を反応させる工程とを含むことを特徴とする、芳香族化合物の製造方法が提供される。

本発明の第1態様～第4態様において、鉄触媒が、鉄塩又は鉄錯体であることが好ましい。

- 20 また、本発明の第1態様～第4態様において、ジアミン化合物が、2座配位子であることが好ましい。

また、本発明の第1態様～第4態様において、Rが、置換基を有していてもよい第一級アルキル基、又は、置換基を有していてもよい第二級アルキル基であることが好ましい。

- 25 また、本発明の第1態様～第4態様において、Aが、置換基を有していてもよいC₄～C₂₀アリール基であることが好ましい。

また、本発明の第3態様において、ルイス酸金属化合物が、下記式(4c)で示される金属化合物であってもよい。



[式中、Mは、マグネシウム、チタン、ジルコニウム、ハフニウム、ガリウム、又はアルミニウムであり、Z¹は、それぞれ独立して、同一又は異なつて、臭素、ヨウ素、塩素、又は炭素アニオン配位子であり、nは2～4の整数である。]

- 5 本発明によれば、多種多様なアルキル基等の様々な置換基を有する芳香族化合物を、低毒性の環境下で、経済的且つ高収率で製造することができる。このため、医薬や農薬といった毒性の高い試薬を避ける必要がある分野で所望の置換基を有する芳香族化合物を大量合成することができる。

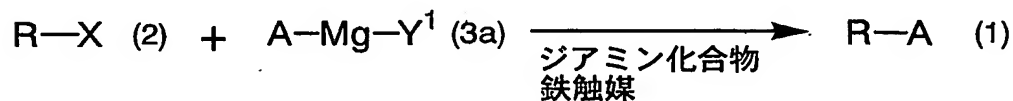
- また、官能基選択性が高いため、保護された糖類に複素芳香環を効率的に
10 導入することが可能となり、例えば、C-アリアルグリコシド類の合成にも応用することができる。

また、ポリ塩化ビニル等のポリマー中のハロゲン原子を所望の芳香族置換基に変換することができるため、ポリマー改質に応用することができる。

15 発明を実施するための最良の形態

本発明の第1態様では、鉄触媒およびジアミン化合物存在下、下記式(2)で示される化合物と、下記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬とを反応させることを特徴とする、下記式(1)で示される芳香族化合物の製造方法が提供される。

20



本発明の第1態様では、下記式(2)で示される化合物が用いられる。



- 25 Rは、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は、C₃～C₁₀飽和環基若しくは不飽和環基である。

「炭化水素基」としては、C₃₀程度までの比較的低分子量の炭化水素基でもよく、またそれ以上の高分子炭化水素基であってもよい。

また、前記環は、酸素原子又は式 $-N(B)-$ で示される基（式中、 B は水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ 炭化水素基、又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル基である。）で中断されていてもよく、かつ、置換基を有していてもよい。

- 5 置換基を有していてもよい高分子炭化水素としては、例えば、ポリ塩化ビニル等のポリマーから任意の 1 個のハロゲン原子を除いて形成される 1 価基などが挙げられる。

置換基を有していてもよい低分子量の炭化水素基としては、例えば、 $C_2 \sim C_{30}$ 炭化水素基を挙げることができる。

- 10 本発明の第 1 態様において、 R で示される「 $C_2 \sim C_{30}$ 炭化水素基」の炭化水素基は、飽和若しくは不飽和の非環式であってもよいし、飽和若しくは不飽和の環式であってもよい。 $C_2 \sim C_{30}$ 炭化水素基が非環式の場合には、線状でもよいし、枝分かれでもよい。「 $C_2 \sim C_{30}$ 炭化水素基」には、 $C_2 \sim C_{30}$ アルキル基、 $C_3 \sim C_{30}$ アルケニル基、 $C_3 \sim C_{30}$ アルキニル基、 $C_5 \sim C_{30}$ アルキルジエニル基、 $C_7 \sim C_{30}$ アリールアルキル基、 $C_3 \sim C_{30}$ シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_{30}$ シクロアルケニル基、（ $C_3 \sim C_{15}$ シクロアルキル） $C_1 \sim C_{15}$ アルキル基、縮合多環式基などが含まれる。

- 20 本発明の第 1 態様において、 R で示される「 $C_2 \sim C_{30}$ アルキル基」は、 $C_2 \sim C_{15}$ アルキル基であることが好ましく、 $C_4 \sim C_{12}$ アルキル基であることが更に好ましい。アルキル基の例としては、制限するわけではないが、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、ペンチル、ヘキシル、ドデカニル等を挙げることができる。

- 25 本発明の第 1 態様において、 R で示される「 $C_3 \sim C_{30}$ アルケニル基」は、 $C_3 \sim C_{15}$ アルケニル基であることが好ましく、 $C_4 \sim C_{10}$ アルケニル基であることが更に好ましい。アルケニル基の例としては、制限するわけではないが、2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-メチルアリル、2-ブテニル、3-ブテニル、4-ペンテニル等を挙げることができる。

本発明の第 1 態様において、 R で示される「 $C_3 \sim C_{30}$ アルキニル基」は、 $C_3 \sim C_{15}$ アルキニル基であることが好ましく、 $C_4 \sim C_{10}$ アルキニル基

であることが更に好ましい。アルキニル基の例としては、制限するわけではないが、3-ブチニル、4-ペンチニル等を挙げることができる。

本発明の第1態様において、Rで示される「 $C_5 \sim C_{30}$ アルキルジエニル基」は、 $C_5 \sim C_{15}$ アルキルジエニル基であることが好ましく、 $C_6 \sim C_{10}$ アルキルジエニル基であることが更に好ましい。アルキルジエニル基の例としては、制限するわけではないが、3, 5-ヘキサジエニル等を挙げることができる。

本発明の第1態様において、Rで示される「 $C_7 \sim C_{30}$ アリールアルキル基」は、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル基であることが好ましい。アリールアルキル基の例としては、制限するわけではないが、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルプロピル、5-フェニルペンチル等を挙げることができるが、2, 2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルプロピル、5-フェニルペンチルであることが好ましい。

本発明の第1態様において、Rで示される「 $C_3 \sim C_{30}$ シクロアルキル基」は、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル基であることが好ましい。シクロアルキル基の例としては、制限するわけではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等を挙げることができる。

本発明の第1態様において、Rで示される「 $C_3 \sim C_{30}$ シクロアルケニル基」は、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルケニル基であることが好ましい。シクロアルケニル基の例としては、制限するわけではないが、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等を挙げることができる。

本発明の第1態様において、Rで示される「縮合多環式基」は、縮合多環式から任意の1個の水素原子を除いて形成される1価基などが挙げられる。

本発明の第1態様において、Rで示される「 $C_3 \sim C_{10}$ 飽和環基若しくは不飽和環基」としては、単環式基、縮合多環式基などが挙げられる。

「単環式基」としては、例えば、3～7員環から任意の1個の水素原子を除いて形成される1価基や、このような1価基- $C_1 \sim C_6$ アルキル基などが

挙げられる。

「縮合多環式基」としては、例えば、縮合多環式から任意の1個の水素原子を除いて形成される1価基やこのような1価基-C₁~C₆アルキル基などが挙げられる。

- 5 本発明の第1態様において、Rで示される「C₃~C₁₀飽和環基若しくは不飽和環基」は、酸素原子又は式-N(B)-で示される基(式中、Bは水素原子、置換基を有していてもよいC₁~C₁₀炭化水素基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等)、又は置換基を有していてもよいC₁~
- 10 C₁₀アルコキシカルボニル基である。)で中断されている5員~7員短環式基であることが好ましく、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピラニルメチルであることがより好ましい。

- 本発明の第1態様において、Rで示される「炭化水素基」、「C₃~C₁₀飽和環基若しくは不飽和環基」、Rが「式-N(B)-で示される基で中断
- 15 されるC₃~C₁₀飽和環基若しくは不飽和環基」である場合に、Bで示される「C₁~C₁₀炭化水素基」及び「C₁~C₁₀アルコキシカルボニル基」には、置換基が導入されていてもよい。この置換基としては、好ましくは芳香族マグネシウム試薬と反応しないものを挙げることができる。例えば、置換基を有していてもよいC₁~C₁₀アルキル基(例えば、メチル、エチル
- 20 、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル等)、C₂~C₁₀アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチルアリル、2-ブテニル等)、C₂~C₂₀アルキニル基(例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル等)、
- 25 C₂~C₂₀アルケニル-C₁~C₂₀アルキル-C₁~C₂₀アルコキシ(例、1-ビニル-1-メチルエトキシなど)、

保護された水酸基(-OB³:式中、B³は、アルキル基、アリールアルキル基、エーテル置換基を有するアリールアルキル基、エーテル置換基を有するアルキル基、又はC₁~C₆炭化水素基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*

ーブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等)等の置換基を有していてもよいシリル基である。保護された水酸基の例としては、メトキシ基、ベンジロキシ基、*p*-メトキシベンジロキシ基、メトキシメチル基、エトキシエチル基、トリメチルシロキシ、ジメチル *tert*-ブチルシロキシ、トリエチルシロキシ、*tert*-ブチルジフェニルシロキシ等が挙げられる) 、

トリアルキルシリル基 ($-B^4$: 式中、 B^4 は $C_1 \sim C_6$ 炭化水素基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等) 等の置換基を有していてもよいシリル基である。トリアルキルシリル基の例としては、トリメチルシリル、ジメチル *tert*-ブチルシリル、トリエチルシリル、*tert*-ブチルジフェニルシリル等が挙げられる。) 、

アセタール基 ($-CB^5(OB^6)(OB^7)$: 式中、 B^5 は、水素原子又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 B^6 及び B^7 は、それぞれ互いに独立し、同一または異なって、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ 炭化水素基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等) であり、互いに架橋していてもよい。 B^6 及び B^7 の例としては、メチル基、エチル基等が挙げられ、互いに架橋している場合には、エチレン基、トリメチレン基等が挙げられる) 、

N-インドリル、
 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等) 、

$C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ基 (例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、
25 ビフェニルオキシ等) 、

ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) 、

アミド基、又は

アミノ基などを挙げることができる。

また、芳香族マグネシウム試薬との反応性が若干あるため収率が低下する

が、導入可能な置換基としては、

C₆～C₂₀アリール-C₁～C₂₀アルキルオキシカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニルなど）、

- 5 C₁～C₂₀アルキル-カルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロパノイルオキシ、ピバロイルオキシなど）、
エトキシカルボニル等を挙げることができる。

以上の置換基は、置換可能な位置に1個以上導入されていてもよく、例えば、1個～4個導入されていてもよい。置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

- 10 本発明の第1態様において、「置換基を有していてもよい縮合多環式」の例としては、制限するわけではないが、コレスタン等のステロイド骨格を有するもの等を挙げることができる。

- 本発明の第1態様において、Rは、置換基を有していてもよい第一級アルキル基、又は、置換基を有していてもよい第二級アルキル基であることが好
15 ましい。

「置換基を有していてもよい第一級アルキル基」としては、好ましくは、3-N-インドリルプロピル、エトキシカルボニルペンチル、オクチル等を挙げることができる。

- また、「置換基を有していてもよい第二級アルキル基」としては、好ましくは、*sec*-ブチル、シクロヘキシル、4-*tert*-ブチルシクロヘキシル、シ
20 クロヘブチル、2-ノルボルニル等を挙げることができる。

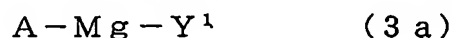
- また、本発明の第1態様において、Rが取り得る「第一級アルキル基」、「第二級アルキル基」に導入される置換基としては、特に好ましくは、メト
キシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、
25 アルケニル基、アルキニル基、3-N-インドリル基、アルキルエーテル、シリルエーテル、3級アミノ基、2級アミド基又はアセタールを挙げることができる。

上記式(2)中、Xは、ハロゲン原子又はスルホン酸エステル(R'-S(O)₂-O-)である。ハロゲン原子としては、臭素、ヨウ素又は塩素で

あることが好ましい。スルホン酸エステルは、p-トルエンスルホン酸エステルであることが好ましい。

本発明の第1態様において、Xは、ハロゲン原子であることが好ましく、ヨウ素、臭素、塩素であることがより好ましい。

- 5 本発明の第1態様にかかる芳香族化合物の製造方法においては、下記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬が用いられる。



上記式(3a)中、Aは、置換基を有していてもよいC₄~C₂₀芳香族基又は置換基を有していてもよい複素芳香族基である。

- 10 本明細書において、「芳香族基」としては、単環式芳香族基、多環式芳香族基を挙げることができる。

「単環式芳香族基」としては、例えば、ベンゼン環、5員又は6員芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いて形成される1価基などが挙げられる。

- 15 「5員又は6員芳香族複素環」としては、フラン、チオフェン、ピロール、ピラン、チオピラン、ピリジン、チアゾール、イミダゾール、ピリミジン、1, 3, 5-トリアジン等を挙げることができる。

「多環式芳香族基」としては、多環式芳香族炭化水素、多環式複素芳香族から任意の1個の水素原子を除いて形成される1価基などが挙げられる。

- 20 「多環式芳香族炭化水素」としては、ビフェニル、トリフェニル、ナフタレン、インデン、アントラセン、フェナントレン等を挙げることができる。

「多環式複素芳香族」としては、インドール、キノリン、プリン等を挙げることができる。

- 25 また、本明細書において、「複素芳香族基」としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上を含む5~7員芳香族複素環などから任意の1個の水素原子を除いて形成される1価基などが挙げられる。

「複素芳香族基」としては、2-, 3-または4-ピリジルなどのピリジル、2-ベンゾフラニルまたは3-ベンゾフラニルなどのベンゾフラニル、

2-インドリル、3-インドリルなどのインドリル、ピリミジル基などが挙げられる。

本発明の第1態様において、Aで示される「 $C_4 \sim C_{20}$ 芳香族基」、「複素芳香族基」には、置換基が導入されていてもよい。この置換基としては、
5 好ましくは、芳香族マグネシウム試薬と反応しないものを挙げることができる。例えば、

置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル等）、

$C_2 \sim C_{10}$ アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロ
10 ペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチルアリル、2-ブテニル等）

$C_2 \sim C_{20}$ アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル等）、
保護された水酸基（ $-OB^3$ ：式中、 B^3 は、アルキル基、アリールアルキル基、エー
テル置換基を有するアリールアルキル基、エーテル置換基を有するアルキル基、又は C
15 $_1 \sim C_6$ 炭化水素基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -
ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等）
等の置換基を有していてもよいシリル基である。保護された水酸基の例とし
ては、メトキシ基、ベンジロキシ基、*p*-メトキシベンジロキシ基、メトキ
シメチル基、エトキシエチル基、トリメチルシロキシ、ジメチル *tert*-ブチ
20 ルシロキシ、トリエチルシロキシ、*tert*-ブチルジフェニルシロキシ等が挙げ
られる）、

アセタール基（ $-CB^5(OB^6)(OB^7)$ ：式中、 B^5 は、水素原子又は置換
基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 B^6 及び B^7 は、それぞれ互いに独立
し、同一または異なって、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ 炭化水素基（例え
25 ば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、*sec*-ブチル、
tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等）であり、互いに架橋して
いてもよい。 B^6 及び B^7 の例としては、メチル基、エチル基等が挙げられ、
互いに架橋している場合には、エチレン基、トリメチレン基等が挙げられる
）。

N-インドリル、

C₁~C₁₀アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、

5 C₆~C₁₀アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、
ビフェニルオキシ等）、

ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、又は、

アミノ基などを挙げることができる。この場合、置換基は、置換可能な位置
に1個以上導入されていてもよく、例えば、1個~4個導入されていてもよい。
置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってい
10 てもよい。

更に、互いに架橋する置換基が、置換可能な2以上の位置に環状に導入されていてもよく、このような置換基としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、テトラメチルエチレンジオキシ、プロピレンジオキシ基などを挙げることができる。

15 本発明の第1態様において、Aは、置換基を有していてもよいフェニル基であることが好ましく、フェニル、2-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、3, 4-(メチレンジオキシ)フェニルであることがより好ましい。

上記式(3a)中、Y¹は、臭素、ヨウ素、塩素、又は炭素アニオン配位子である。
20

本明細書において、「炭素アニオン配位子」としては、置換基を有してもよいフェニル基、プロピニル基(CH₃C≡C-)、フェニルエチニル基(PhC≡C-)、トリメチルシリルメチル基(Me₃SiCH₂-)等を挙げることができる。

本発明の第1態様において、Y¹が「フェニル基」の場合は、置換基が導入されていてもよい。この置換基としては、例えば、C₁~C₁₀アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル等）、
25 C₁~C₁₀アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）などを挙げることができる。この場合、置換基は、置換可能な位置に1個以上導入されていてもよく、例えば、1個~4個導入されていてもよい。

い。置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なっているてもよい。

- 更に、互いに架橋する置換基が、置換可能な2以上の位置に環状に導入されていてもよく、このような置換基としては、例えば、メチレンジオキシ、
- 5 エチレンジオキシ、テトラメチルエチレンジオキシ、プロピレンジオキシ基などを挙げることができる。

本発明の第1態様において、 Y^1 は、臭素であることが好ましい。

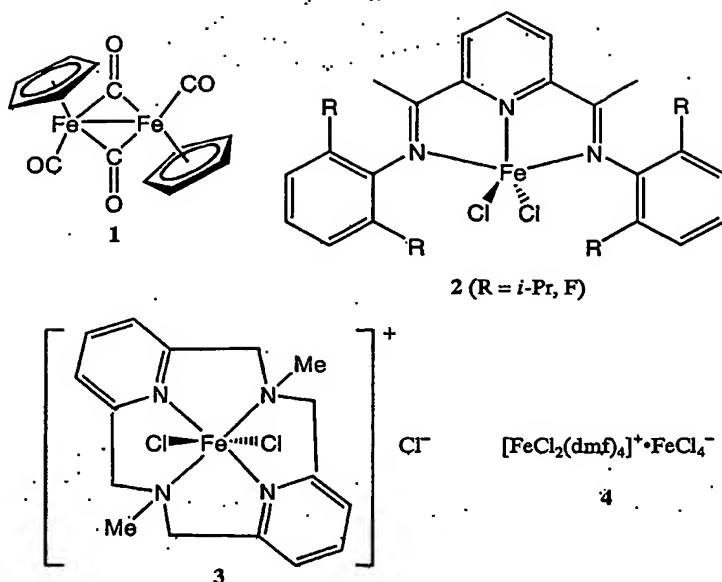
- 本発明の第1態様において、上記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬の量は、上記式(2)で示される化合物1モルに対し、1モル当量以上であり、好ましくは1.1モル当量～2モル当量である。
- 10

本発明の第1態様にかかる芳香族化合物の製造方法においては、廉価で且つ低毒性である鉄触媒が用いられる。

本発明の第1態様で用いられる鉄触媒は、鉄塩であってもよく、鉄錯体であってもよい。

- 鉄触媒が鉄塩である場合には、例えば、鉄についての塩酸、硫酸等の無機酸の塩を用いることができる。たとえば、ハロゲン化鉄(III)が好ましく、特に、 $FeCl_3$ のような鉄塩(III)が好ましく用いられる。
- 15

- 鉄触媒が鉄錯体である場合には、配位子としては、カルボニル、ハロゲン原子、シッフ塩基、ポリアミン、ジメチルホルムアミド等が好ましく用いられる。中心金属は、4～6配位であることが好ましい。具体的には、一価のカルボニル錯体 $[FeCp(CO)_2]_2$ (下記式1)、2価の中性シッフ塩基錯体 (下記式2)、3価のカチオン性テトラミン錯体 (下記式3)、3価のジメチルホルムアミド錯体 (下記式4) といった鉄錯体を好ましく用いることができる。
- 20



本発明の第1態様において、鉄触媒は、鉄塩であることが好ましく、 FeCl_3 であることがより好ましい。

- 5 本発明の第1態様において、鉄触媒の量は、上記式(2)で示される化合物1モルに対し、0.001モル当量～0.5モル当量であり、好ましくは0.01モル当量～0.1モル当量であり、更に好ましくは0.03モル当量～0.07モル当量である。

- 10 本発明の第1態様にかかる芳香族化合物の製造方法においては、ジアミン化合物が用いられる。

本発明の第1態様においてジアミン化合物を用いることにより、副反応による副生成物の発生を極力抑えることができ、目的生成物を高収率で得ることが可能となる。

- 15 ジアミン化合物は、2座配位子であることが好ましく、更に好ましくは、*N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)等の置換基を有していてもよいエチレンジアミンを挙げることができる。

本発明の第1態様において、ジアミン化合物の量は、上記式(2)で示される化合物1モルに対し、0.5モル当量～1.0モル当量であり、好ましくは1モル当量～3モル当量であり、更に好ましくは1モル当量～2モル当量

である。

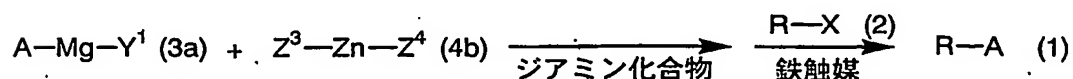
本発明の第1態様において、典型的には、上記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬と上記ジアミン化合物とを、上記式(2)で示される化合物と上記鉄触媒とを有する溶液に添加して攪拌する。あるいは、上記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬を、上記式(2)で示される化合物と上記鉄触媒と上記ジアミン化合物とを有する溶液に添加して攪拌する。

いずれの場合も、収率を高める観点から、添加はゆっくりと滴下することによって行うことが好ましい。滴下の速度は、反応のスケールにもよるが、例えば、上記式(2)で示される化合物の量が50 mmol程度の場合には、芳香族マグネシウム試薬(3a)の溶液を1mmol/分程度の速度で加えるが好ましく、上記式(2)で示される化合物の量が1 mmol程度の場合には、芳香族マグネシウム試薬(3a)で示される化合物の溶液を0.06mmol/分程度が好ましい。

本発明の第1態様において、反応は、好ましくは-10℃～50℃の温度範囲で行われ、特に好ましくは0℃～30℃の温度範囲で行われる。圧力は、常圧であることが好ましい。

本発明の第1態様において、溶媒としては、上記式(2)で示される化合物を溶解することができる溶媒が好ましい。溶媒は、脂肪族又は芳香族の有機溶媒が用いられる。例えば、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテル等のエーテル系溶媒；トルエン等の芳香族炭化水素が用いられる。

本発明の第2態様では、ジアミン化合物存在下、下記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬と、下記式(4b)で示される亜鉛化合物とを反応させ、反応混合物を得る工程と、鉄触媒存在下、前記反応混合物と、下記式(2)で示される化合物とを反応させる工程とを含むことを特徴とする、下記式(1)で示される芳香族化合物の製造方法が提供される。



[上記式中、R、X、Y¹及びAは上記の意味を有する。]

本発明の第2態様では、下記式(2)で示される化合物が用いられる。



上記式中、R、Xについての説明は、本発明の第1態様において説明した
5 のと同様である。

本発明の第2態様において、Rで示される「炭化水素基」、「C₃~C₁₀飽和環基若しくは不飽和環基」、Rが「式-N(B)-で示される基で中断されるC₃~C₁₀飽和環基若しくは不飽和環基」である場合に、Bで示される「C₁~C₁₀炭化水素基」及び「C₁~C₁₀アルコキシカルボニル基」には、置換基が導入されていてもよい。この置換基としては、好ましくは、上
10 記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬と、上記式(4b)で示される亜鉛化合物とを反応させて得られる有機亜鉛試薬と反応しないものを挙げる事ができる。例えば、

置換基を有していてもよいC₁~C₁₀アルキル基(例えば、メチル、エチル
15 、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル等)、

C₂~C₁₀アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロ
ペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチルアリル、2-ブテニル等)
、

C₂~C₂₀アルキニル基(例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル等)、
20 C₂~C₂₀アルケニル-C₁~C₂₀アルキル-C₁~C₂₀アルコキシ(例、1-
ビニル-1-メチルエトキシなど)、

C₆~C₂₀アリール-C₁~C₂₀アルキルオキシカルボニル(例、ベンジル
オキシカルボニルなど)、

C₁~C₂₀アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオ
25 キシ、ピバロイルオキシなど)、

保護された水酸基(-OB³:式中、B³は、アルキル基、アリールアルキル基、エ
ーテル置換基を有するアリールアルキル基、エーテル置換基を有するアルキル基、又はC
₁~C₆炭化水素基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-
ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等)

等の置換基を有していてもよいシリル基である。保護された水酸基の例としては、メトキシ基、ベンジロキシ基、*p*-メトキシベンジロキシ基、メトキシメチル基、エトキシエチル基、トリメチルシロキシ、ジメチル *t*-ブチルシロキシ、トリエチルシロキシ、*t*-ブチルジフェニルシロキシ等が挙げら

5 れる)、

トリアルキルシリル基 ($-B^4$: 式中、 B^4 は $C_1 \sim C_6$ 炭化水素基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等) 等の置換基を有していてもよいシリル基である。トリアルキルシリル基の例としては、トリメチルシリル、ジメチル *t*-ブチルシリル、トリエチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル等が挙げられる。)、

アセタール基 ($-CB^5(OB^6)(OB^7)$: 式中、 B^5 は、水素原子又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 B^6 及び B^7 は、それぞれ互いに独立し、同一または異なって、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ 炭化水素基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等) であり、互いに架橋していてもよい。 B^6 及び B^7 の例としては、メチル基、エチル基等が挙げられ、互いに架橋している場合には、エチレン基、トリメチレン基等が挙げられる)

20 *N*-インドリル、

$C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、

$C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ基 (例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ビフェニルオキシ等)、

25 ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、

アミド基、又は

アミノ基などを挙げることができる。

また、芳香族マグネシウム試薬との反応性があるものの、有機亜鉛試薬を経由することで導入可能となった置換基としては、

エステル基 ($-COOB^2$: 式中、 B^2 は $C_1 \sim C_6$ 炭化水素基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等) である。エステル基の例としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2-メトキシエトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、

5 $C_1 \sim C_{20}$ アルキルカルボニル (例、ピバロイルなど)、または、ニトリル基 ($-CN$)、等を挙げることができる。

10 以上の置換基は、置換可能な位置に1個以上導入されていてもよく、例えば、1個~4個導入されていてもよい。置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

本発明の第2態様において、Rは、置換基を有していてもよい第一級アルキル基、又は、置換基を有していてもよい第二級アルキル基であることが好ましい。

15 「置換基を有していてもよい第一級アルキル基」としては、好ましくは、3-*N*-インドリルプロピル、エトキシカルボニルペンチル、オクチル等を挙げることができる。

また、「置換基を有していてもよい第二級アルキル基」としては、好ましくは、*sec*-ブチル、シクロヘキシル、4-*t*-ブチルシクロヘキシル、シクロヘプチル、2-ノルボルニル等を挙げることができる。

20 また、本発明の第2態様において、Rが取り得る「第一級アルキル基」、「第二級アルキル基」に導入される置換基としては、特に好ましくは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、シアノ基、アルケニル基、アルキニル基、3-*N*-インドリル基、アルキルエーテル、シリルエーテル、3級アミノ基、2級アミド基、又はアセタール

25 を挙げることができる。

本発明の第2態様において、Xは、ハロゲン原子であることが好ましく、ヨウ素、臭素であることがより好ましい。もっとも、若干収率は落ちるがXを塩素とすることも可能である。

本発明の第2態様では、下記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬が用いられる。



上記式中、A、 Y^1 についての説明は、本発明の第1態様において説明したのと同様である。

本発明の第2態様において、Aで示される「 $C_4 \sim C_{20}$ 芳香族基」、「複素芳香族基」には、置換基が導入されていてもよい。この置換基としては、好ましくは、芳香族マグネシウム試薬と反応しないものを挙げることができる。例えば、

- 10 置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル等）、
 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチルアリル、2-ブテニル等）、
- 15 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル等）、
 保護された水酸基（ $-OB^3$ ：式中、 B^3 は、アルキル基、アリールアルキル基、エーテル置換基を有するアリールアルキル基、エーテル置換基を有するアルキル基、又は $C_1 \sim C_6$ 炭化水素基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等）
- 20 等の置換基を有していてもよいシリル基である。保護された水酸基の例としては、メトキシ基、ベンジロキシ基、*p*-メトキシベンジロキシ基、メトキシメチル基、エトキシエチル基、トリメチルシロキシ、ジメチル*t*-ブチルシロキシ、トリエチルシロキシ、*t*-ブチルジフェニルシロキシ等が挙げられる）、
- 25 アセタール基（ $-CB^5(OB^6)(OB^7)$ ：式中、 B^5 は、水素原子又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 B^6 及び B^7 は、それぞれ互いに独立し、同一または異なって、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ 炭化水素基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等）であり、互いに架橋して

いてもよい。B⁶及びB⁷の例としては、メチル基、エチル基等が挙げられ、互いに架橋している場合には、エチレン基、トリメチレン基等が挙げられる）、

N-インドリル、

- 5 C₁~C₁₀アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、

C₆~C₁₀アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ビフェニルオキシ等）、

ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、又は、

- 10 アミノ基などを挙げることができる。この場合、置換基は、置換可能な位置に1個以上導入されていてもよく、例えば、1個~4個導入されていてもよい。置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

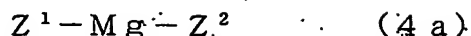
- 更に、互いに架橋する置換基が、置換可能な2以上の位置に環状に導入されていてもよく、このような置換基としては、例えば、メチレンジオキシ、
15 エチレンジオキシ、テトラメチルエチレンジオキシ、プロピレンジオキシ基などを挙げることができる。

- 本発明の第2態様において、Aは、置換基を有していてもよいフェニル基、
ピリジル基であることが好ましく、フェニル、2-メチルフェニル、4-
20 メチルフェニル、4-メトキシフェニル、3, 4-(メチレンジオキシ)フェニルであることがより好ましい。

本発明の第2態様において、Y¹は、ヨウ素、臭素、塩素であることが好ましい。

- 本発明の第2態様において、上記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬の量は、上記式(2)で示される化合物1モルに対し、1モル当量以上であり、好ましくは2モル当量~4モル当量であり、約3モル当量であることが最も好ましい。
25

本発明の第2態様において、任意に、下記式(4a)で示されるマグネシウム化合物を用いてもよい。



[式中、 Z^1 は、炭素アニオン配位子であり、 Z^2 は、臭素、ヨウ素、又は塩素である。]

この場合は、上記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬の量は、
 5 上記式(4a)で示されるマグネシウム化合物との合計量が、上記式(2)
 で示される化合物1モルに対し、1モル当量以上であり、好ましくは1.5
 モル当量～2.5モル当量であり、2モル当量であることが最も好ましい。

本発明の第2態様では、下記式(4b)で示される亜鉛化合物が用いられ
 る。



Z^3 および Z^4 は、それぞれ、互いに独立し、同一または異なって、臭素、
 ヨウ素、塩素、フッ素、又はトリフルオロメタンスルホニル基である。

本発明の第2態様において、 Z^3 および Z^4 は、臭素、塩素であることが好
 ましく、塩素であることがさらに好ましい。

15 本発明の第2態様では、上記式(4b)で示される亜鉛化合物を用いるた
 め、当該亜鉛化合物と上記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬と
 が反応して得られる有機亜鉛試薬において、亜鉛上の置換基Aの求核性およ
 び塩基性がともに低いことから、置換基Rを室温でグリニャール試薬と反応
 するような官能基(例えば、エステル基、シアノ基、アルキルカルボニル基
 20 など)を有する置換基とすることが可能となる。もっとも、本発明の第1態
 様においても、置換基Rをエトキシカルボニル基を有する置換基とすること
 は可能であるが、収率がやや低く、副反応を起こしやすい。これに対し、本
 発明の第2態様では副反応が起こりにくく、収率も格段に向上する。置換基
 Rを以上のような置換基とすることができるとは、複雑な構造を有する医
 25 薬品中間体合成の短段階合成による生産効率向上の点で好ましい。

また、本発明の第1態様では、反応に際して、上記式(3a)で示される
 芳香族マグネシウム試薬とジアミン化合物とを、上記式(2)で示される化
 合物と鉄触媒とを有する溶液に時間をかけて滴下する、あるいは、上記式(
 3a)で示される芳香族マグネシウム試薬を、上記式(2)で示される化合

物と鉄触媒とジアミン化合物とを有する溶液に時間をかけて滴下する必要があった。これに対し、本発明の第2態様では、上記式(4b)で示される亜鉛化合物を用いるため、添加をするに際して時間をかけて滴下する必要がなく、反応操作が簡便になる。

- 5 本発明の第2態様において、上記式(4b)で示される亜鉛化合物の量は、上記式(2)で示される化合物1モルに対し、1モル当量以上であり、好ましくは1.1モル当量～2モル当量であり、約1.5モル当量であることが最も好ましい。

- 10 本発明の第2態様では、鉄触媒が用いられる。鉄触媒についての説明は、本発明の第1態様において説明したのと同様である。

本発明の第2態様で用いられる鉄触媒は、ハロゲン化鉄(III)が好ましく、特に、 FeCl_3 のような鉄塩(III)が好ましく用いられる。

- 15 本発明の第2態様において、鉄触媒の量は、上記式(2)で示される化合物1モルに対し、0.001モル当量～0.5モル当量であり、好ましくは0.01モル当量～0.1モル当量であり、更に好ましくは0.03モル当量～0.07モル当量である。

本発明の第2態様にかかる芳香族化合物の製造方法においては、ジアミン化合物が用いられる。ジアミン化合物についての説明は、本発明の第1態様において説明したのと同様である。

- 20 本発明の第2態様において、ジアミン化合物は、2座配位子であることが好ましく、更に好ましくは、*N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)等の置換基を有していてもよいエチレンジアミンを挙げることができる。

- 25 本発明の第2態様において、ジアミン化合物の量は、上記式(2)で示される化合物1モルに対し、0.5モル当量～10モル当量であり、好ましくは1モル当量～3モル当量であり、更に好ましくは1モル当量～2モル当量である。

本発明の第2態様において、典型的には、上記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬と上記式(4b)で示される亜鉛化合物と上記ジアミン

化合物とを有する溶液に、上記式(2)で示される化合物と上記鉄触媒とを添加して攪拌する。

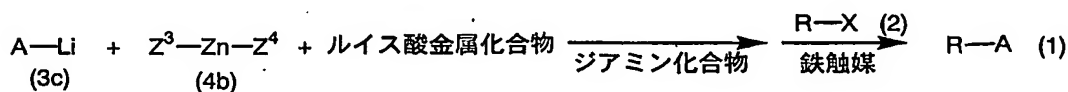
5 本発明の第2態様において、上記式(4b)で示される亜鉛化合物と上記ジアミン化合物とを別々に使用する代わりに、これらの錯体を使用することもできる。

本発明の第2態様において、反応は、好ましくは0℃～100℃の温度範囲で行われ、特に好ましくは40℃～60℃の温度範囲で行われる。圧力は、常圧であることが好ましい。

10 本発明の第2態様において、溶媒としては、上記式(2)で示される化合物を溶解することができる溶媒が好ましい。溶媒は、脂肪族又は芳香族の有機溶媒が用いられる。例えば、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテル等のエーテル系溶媒；トルエン等の芳香族炭化水素が用いられる。

15 本発明の第3態様では、ジアミン化合物存在下、下記式(3c)で示される芳香族リチウム試薬と、下記式(4b)で示される亜鉛化合物とを反応させ、次いで、マグネシウム、チタン、ジルコニウム、ハフニウム、ガリウム及びアルミニウムからなる群より選ばれる一種以上の金属を含むルイス酸金属化合物を反応させ、反応混合物を得る工程と、鉄触媒存在下、前記反応混合物と、下記式(2)で示される化合物とを反応させる工程とを含むことを特徴とする、下記式(1)で示される芳香族化合物の製造方法が提供される。

20



[上記式中、R、X、Z³、Z⁴及びAは上記の意味を有する。]

本発明の第3態様では、下記式(2)で示される化合物が用いられる。

25



上記式中、R、Xについての説明は、本発明の第1態様において説明したのと同様である。

本発明の第3態様において、Rで示される「炭化水素基」、「C₃～C₁₀

- 飽和環基若しくは不飽和環基」、Rが「式-N(B)-で示される基で中断されるC₃~C₁₀飽和環基若しくは不飽和環基」である場合に、Bで示される「C₁~C₁₀炭化水素基」及び「C₁~C₁₀アルコキシカルボニル基」には、置換基が導入されていてもよい。この置換基としては、好ましくは、上
- 5 記式(3c)で示される芳香族リチウム試薬と、上記式(4b)で示される亜鉛化合物とを反応させ、次いで、上記ルイス酸金属化合物を反応させて得られる有機亜鉛試薬と反応しないものを挙げることができる。例えば、置換基を有していてもよいC₁~C₁₀アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル等)、
- 10 C₂~C₁₀アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチルアリル、2-ブテニル等)、
- C₂~C₂₀アルキニル基(例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル等)、
- C₂~C₂₀アルケニル-C₁~C₂₀アルキル-C₁~C₂₀アルコキシ(例、1-
- 15 -ビニル-1-メチルエトキシなど)、
- C₆~C₂₀アリール-C₁~C₂₀アルキルオキシカルボニル(例、ベンジルオキシカルボニルなど)、
- C₁~C₂₀アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシ、ピバロイルオキシなど)、
- 20 保護された水酸基(-OB³:式中、B³は、アルキル基、アリールアルキル基、エーテル置換基を有するアリールアルキル基、エーテル置換基を有するアルキル基、又はC₁~C₆炭化水素基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等)等の置換基を有していてもよいシリル基である。保護された水酸基の例とし
- 25 ては、メトキシ基、ベンジロキシ基、*p*-メトキシベンジロキシ基、メトキシメチル基、エトキシエチル基、トリメチルシロキシ、ジメチル*t*-ブチルシロキシ、トリエチルシロキシ、*t*-ブチルジフェニルシロキシ等が挙げられる)、
- トリアルキルシリル基(-B⁴:式中、B⁴はC₁~C₆炭化水素基(例えば、

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等)等の置換基を有していてもよいシリル基である。トリアルキルシリル基の例としては、トリメチルシリル、ジメチル *t*-ブチルシリル、トリエチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル等が挙げられる。)

アセタール基 ($-CB^6(OB^6)(OB^7)$): 式中、 B^6 は、水素原子又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 B^6 及び B^7 は、それぞれ互いに独立し、同一または異なって、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ 炭化水素基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等) であり、互いに架橋していてもよい。 B^6 及び B^7 の例としては、メチル基、エチル基等が挙げられ、互いに架橋している場合には、エチレン基、トリメチレン基等が挙げられる) 、

N-インドリル、

$C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等) 、

$C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ基 (例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ビフェニルオキシ等) 、

ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) 、

アミド基、又は

アミノ基などを挙げるができる。

また、芳香族リチウム試薬との反応性があるものの、有機亜鉛試薬を経由することで導入可能となった置換基としては、

エステル基 ($-COOB^2$): 式中、 B^2 は $C_1 \sim C_6$ 炭化水素基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等) である。エステル基の例としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2-メトキシエトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、

$C_1 \sim C_{20}$ アルキルカルボニル (例、ピパロイルなど) 、または、

ニトリル基 ($-CN$)、
等を挙げることができる。

以上の置換基は、置換可能な位置に1個以上導入されていてもよく、例えば、1個～4個導入されていてもよい。置換基数が2個以上である場合、各

5 置換基は同一であっても異なってもよい。

本発明の第3態様において、Rは、置換基を有していてもよい第一級アルキル基、又は、置換基を有していてもよい第二級アルキル基であることが好ましい。

「置換基を有していてもよい第一級アルキル基」としては、好ましくは、
10 3-N-インドリルプロピル、エトキシカルボニルペンチル、オクチル等を挙げることができる。

また、「置換基を有していてもよい第二級アルキル基」としては、好ましくは、*sec*-ブチル、シクロヘキシル、4-*t*-ブチルシクロヘキシル、シクロヘプチル、2-ノルボルニル等を挙げることができる。

15 また、本発明の第3態様において、Rが取り得る「第一級アルキル基」、「第二級アルキル基」に導入される置換基としては、特に好ましくは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、シアノ基、アルケニル基、アルキニル基、3-N-インドリル基、アルキルエーテル、シリルエーテル、又はアセタールを挙げることができる。

20 本発明の第3態様において、Xは、ハロゲン原子であることが好ましく、ヨウ素、臭素であることがより好ましい。もっとも、若干収率は落ちるがXを塩素とすることも可能である。

本発明の第3態様では、下記式(3c)で示される芳香族リチウム試薬が用いられる。

25
$$A-Li \quad (3c)$$

上記式中、Aについての説明は、本発明の第1態様において説明したのと同様である。

本発明の第3態様において、Aで示される「 $C_4 \sim C_{20}$ 芳香族基」、「複素芳香族基」には、置換基が導入されていてもよい。この置換基としては、

好ましくは、芳香族リチウム試薬と反応しないものを挙げる事ができる。

例えば、

置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル等）、

- 5 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチルアリル、2-ブテニル等）、

$C_2 \sim C_{20}$ アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル等）、

- 10 保護された水酸基（ $-OB^3$ ：式中、 B^3 は、アルキル基、アリールアルキル基、エーテル置換基を有するアリールアルキル基、エーテル置換基を有するアルキル基、又は $C_1 \sim C_6$ 炭化水素基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等）等の置換基を有していてもよいシリル基である。保護された水酸基の例としては、メトキシ基、ベンジロキシ基、*p*-メトキシベンジロキシ基、メトキシメチル基、エトキシエチル基、トリメチルシロキシ、ジメチル*t*-ブチルシロキシ、トリエチルシロキシ、*tert*-ブチルジフェニルシロキシ等が挙げられる）、
- 15

- アセタール基（ $-CB^5(OB^6)(OB^7)$ ：式中、 B^5 は、水素原子又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 B^6 及び B^7 は、それぞれ互いに独立し、同一または異なって、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ 炭化水素基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等）であり、互いに架橋していてもよい。 B^6 及び B^7 の例としては、メチル基、エチル基等が挙げられ、互いに架橋している場合には、エチレン基、トリメチレン基等が挙げられる）
- 20
- 25

N-インドリル、

$C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、

$C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、

ビフェニルオキシ等)、

ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、又は、

アミノ基などを挙げることができる。この場合、置換基は、置換可能な位置
に 1 個以上導入されていてもよく、例えば、1 個～4 個導入されていてもよ
5 い。置換基数が 2 個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってい
てもよい。

なお、置換基 A にハロゲン原子を導入する際には、ベンザイン類の生成に
よる副反応を防ぐため、 -78°C 以下という低温で、芳香族リチウム試薬を
調製する操作が必要になり、また、このような芳香族リチウム試薬を使用す
10 る場合には、低温下で亜鉛化合物と混合し、有機亜鉛試薬を調製するといっ
た操作が必要になる。

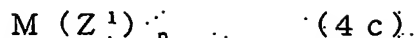
更に、互いに架橋する置換基が、置換可能な 2 以上の位置に環状に導入さ
れていてもよく、このような置換基としては、例えば、メチレンジオキシ、
エチレンジオキシ、テトラメチルエチレンジオキシ、プロピレンジオキシ基
15 などを挙げることができる。

本発明の第 3 態様において、A は、置換基を有していてもよいフェニル基
、ナフチル基などの芳香族基、または、ピリジル基、ベンゾフリル基等の複
素芳香族基であることが好ましく、フェニル、2-メチルフェニル、4-メ
チルフェニル、4-メトキシフェニル、3, 4-(メチレンジオキシ)フェ
20 ニル、2-ピリジルであることがより好ましい。

本発明の第 3 態様において、上記式 (3 c) で示される芳香族リチウム試
薬の量は、上記式 (2) で示される化合物 1 モルに対し、1 モル当量以上で
あり、好ましくは 1. 1 モル当量～3 モル当量であり、約 2 モル当量である
ことが最も好ましい。

25 本発明の第 3 態様では、マグネシウム、チタン、ジルコニウム、ハフニウ
ム、ガリウム及びアルミニウムからなる群より選ばれる一種以上の金属を含
むルイス酸金属化合物が用いられる。

本発明の第 3 態様で用いられるルイス酸金属化合物としては、たとえば、
下記式 (4 c) で示される金属化合物が用いられる。



上記式中、Mは、マグネシウム、チタン、ジルコニウム、ハフニウム、ガリウム、又はアルミニウムである。

5 Z^1 は、それぞれ独立して、同一又は異なって、臭素、ヨウ素、塩素、又は炭素アニオン配位子であり、nは2～4の整数である。

本発明の第3態様において、Mがマグネシウムの場合は、nが2で、一方の Z^1 がトリメチルシリルメチル基であり、他方の Z^1 が臭素、塩素であることが好ましく、一方の Z^1 がトリメチルシリルメチル基であり、他方の Z^1 が塩素であることがさらに好ましい。

10 また、本発明の第3態様において用いられる他の金属化合物の例としては、マグネシウム、チタン、ジルコニウム、ハフニウム、ガリウム及びアルミニウムからなる群より選ばれる一種以上の金属についての塩酸、硫酸等の無機酸の塩を挙げることができ、ハロゲン化金属であることが好ましく、特に、 $MgBr_2$ 、 $TiCl_4$ 、 $ZrCl_4$ 、 $HfCl_4$ 、 Ga_2Cl_4 、 $AlCl_3$ であることが好ましい。

15 本発明の第3態様では、下記式(4b)で示される亜鉛化合物が用いられる。



上記式中、 Z^3 および Z^4 についての説明は、本発明の第2態様において説明したのと同様である。

20 本発明の第3態様において、 Z^3 および Z^4 は、臭素、塩素であることが好ましく、塩素であることがさらに好ましい。

本発明の第3態様では、上記式(3c)で示される芳香族リチウム試薬及び上記式(4b)で示される亜鉛化合物を用いるため、両者から生成する有機亜鉛試薬の求核性および塩基性が低いという理由から、置換基Rを室温で芳香族リチウム試薬と反応するような官能基(例えば、エステル基、シアノ基、アルキルカルボニル基など)を有する置換基とすることが可能となる。もともと、本発明の第1態様においても、置換基Rをエトキシカルボニル基を有する置換基とすることは可能であるが、収率がやや低く、副反応を起こしやすい。これに対し、本発明の第3態様では、本発明の第2態様の場合と

同様に、副反応が起こりにくく、収率も格段に向上する。

また、芳香族リチウム試薬 (3 c) はさまざまな複素環化合物から調製することが可能になることから、多様な芳香環 A をカップリング反応で導入できるようになる。置換基 R および置換基 A をこのような置換基とすることが
5 できることは、より複雑な構造を有する医薬品中間体、有機発光材料などの短段階合成によるプロセス効率化の点で好ましい。

本発明の第 3 態様において、ルイス酸金属化合物の量は、上記式 (3 c) で示される化合物 1 モルに対し、1 モル当量以上であり、好ましくは 1 モル当量～2 モル当量であり、さらに好ましくは約 1.0 モル当量である。

10 本発明の第 3 態様において、上記式 (4 b) で示される亜鉛化合物の量は、上記式 (2) で示される化合物 1 モルに対し、1 モル当量以上であり、好ましくは 1.1 モル当量～2 モル当量であり、約 1.5 モル当量であることが最も好ましい。

本発明の第 3 態様において、芳香族リチウム試薬 (3 c) と亜鉛化合物 (4
15 b) とをモル比 2 : 1 で混合することによって有機亜鉛試薬 $[A_2Zn]$ を生じさせる場合には、ルイス酸金属化合物は無機塩であってもよく (例えば、 $MgBr_2$ 、 $TiCl_4$ 、 $ZrCl_4$ 、 $HfCl_4$ 、 Ga_2Cl_3 、 $AlCl_3$)、また、使用量は亜鉛に対して 1 モル当量以下であってもよく、0.1 モル当量まで減らすことも可能である。

20 また、本発明の第 3 態様において、芳香族リチウム試薬 (3 c) と亜鉛化合物 (4 b) とをモル比 1 : 1 で混合することによって有機亜鉛試薬 $[A-Zn-Z^3]$ あるいは $A-Zn-Z^4$ を生じさせる場合には、ルイス酸金属化合物がマグネシウム化合物 (4 a) であり、かつ、 Z^1 がトリメチルシリルメチル基であり、かつ亜鉛にたいして約 1 モル当量使用する必要がある。

25 本発明の第 3 態様では、鉄触媒が用いられる。鉄触媒についての説明は、本発明の第 1 態様において説明したのと同様である。

本発明の第 3 態様で用いられる鉄触媒は、ハロゲン化鉄 (III) が好ましく、特に、 $FeCl_3$ のような鉄塩 (III) が好ましく用いられる。

本発明の第 3 態様において、鉄触媒の量は、上記式 (2) で示される化合

物 1 モルに対し、0.001 モル当量～0.5 モル当量であり、好ましくは 0.01 モル当量～0.1 モル当量であり、更に好ましくは 0.03 モル当量～0.07 モル当量である。

5 本発明の第 3 態様にかかる芳香族化合物の製造方法においては、ジアミン化合物が用いられる。ジアミン化合物についての説明は、本発明の第 1 態様において説明したのと同様である。

本発明の第 3 態様において、ジアミン化合物は、2 座配位子であることが好ましく、更に好ましくは、*N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA) 等の置換基を有していてもよいエチレンジアミンを挙げることができる。

本発明の第 3 態様において、ジアミン化合物の量は、上記式 (2) で示される化合物 1 モルに対し、0.5 モル当量～10 モル当量であり、好ましくは 1 モル当量～3 モル当量であり、更に好ましくは 1 モル当量～2 モル当量である。

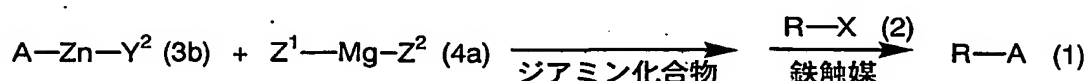
15 本発明の第 3 態様において、典型的には、上記式 (3 c) で示される芳香族リチウム試薬と上記式 (4 b) で示されるマグネシウム化合物と上記式 (4 b) で示される亜鉛化合物と上記ジアミン化合物との溶液に、上記式 (2) で示される化合物と上記鉄触媒とを添加して攪拌する。

本発明の第 3 態様において、上記式 (4 b) で示される亜鉛化合物と上記 20 ジアミン化合物とを別々に使用する代わりに、これらの錯体を使用することもできる。

本発明の第 3 態様において、反応は、好ましくは 0℃～100℃の温度範囲で行われ、特に好ましくは 40℃～60℃の温度範囲で行われる。圧力は、常圧であることが好ましい。

25 本発明の第 3 態様において、溶媒としては、上記式 (2) で示される化合物を溶解することができる溶媒が好ましい。溶媒は、脂肪族又は芳香族の有機溶媒が用いられる。例えば、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテル等のエーテル系溶媒；トルエン等の芳香族炭化水素が用いられる。また、芳香族リチウム試薬由来のヘキサンなどの炭化水素が混合してもよい。

- 本発明の第4態様では、ジアミン化合物存在下、下記式(3b)で示される芳香族亜鉛試薬と、下記式(4a)で示されるマグネシウム化合物とを反応させ、反応混合物を得る工程と、鉄触媒存在下、前記反応混合物と、下記式(2)で示される化合物とを反応させる工程とを含むことを特徴とする、
- 5 下記式(1)で示される芳香族化合物の製造方法が提供される。



[上記式中、R、X、 Z^1 、 Z^2 及びAは上記の意味を有する。]

- 10 本発明の第4態様では、下記式(2)で示される化合物が用いられる。



上記式中、R、Xについての説明は、本発明の第1態様において説明したのと同様である。

- 本発明の第4態様において、Rで示される「炭化水素基」、「 $C_3 \sim C_{10}$ 飽和環基若しくは不飽和環基」、Rが「式-N(B)-で示される基で中断される $C_3 \sim C_{10}$ 飽和環基若しくは不飽和環基」である場合に、Bで示される「 $C_1 \sim C_{10}$ 炭化水素基」及び「 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル基」には、置換基が導入されていてもよい。この置換基としては、好ましくは、上記式(3b)で示される芳香族亜鉛試薬と、上記式(4a)で示されるマグネシウム化合物とを反応させて得られる有機亜鉛試薬と反応しないものを挙
- 15 げることができる。例えば、

置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル等)；

- $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチルアリル、2-ブテニル等)
- 25)、

$C_2 \sim C_{20}$ アルキニル基(例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル等)、エステル基($-COOB^2$ ：式中、 B^2 は $C_1 \sim C_6$ 炭化水素基(例えば、メチ

ル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等)である。エステル基の例としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2-メトキシエトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、

- 5 $C_1 \sim C_{20}$ アルキルカルボニル (例、ピバロイルなど)、または、ニトリル基 ($-CN$)

$C_2 \sim C_{20}$ アルケニル- $C_1 \sim C_{20}$ アルキル- $C_1 \sim C_{20}$ アルコキシ (例、1-ビニル-1-メチルエトキシなど)、

- 10 $C_6 \sim C_{20}$ アリール- $C_1 \sim C_{20}$ アルキルオキシカルボニル (例、ベンジロキシカルボニルなど)、

$C_1 \sim C_{20}$ アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロパノイルオキシ、ピバロイルオキシなど)、

保護された水酸基 ($-OB^3$: 式中、 B^3 は、アルキル基、アリールアルキル基、エーテル置換基を有するアリールアルキル基、エーテル置換基を有するアルキル基、又は $C_1 \sim C_6$ 炭化水素基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等) 等の置換基を有していてもよいシリル基である。保護された水酸基の例としては、メトキシ基、ベンジロキシ基、*p*-メトキシベンジロキシ基、メトキシメチル基、エトキシエチル基、トリメチルシロキシ、ジメチル *t*-ブチルシロキシ、トリエチルシロキシ、*tert*-ブチルジフェニルシロキシ等が挙げられる)、

- 15 $C_1 \sim C_6$ 炭化水素基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等) 等の置換基を有していてもよいシリル基である。保護された水酸基の例としては、メトキシ基、ベンジロキシ基、*p*-メトキシベンジロキシ基、メトキシメチル基、エトキシエチル基、トリメチルシロキシ、ジメチル *t*-ブチルシロキシ、トリエチルシロキシ、*tert*-ブチルジフェニルシロキシ等が挙げられる)、

- 20 トリアルキルシリル基 ($-B^4$: 式中、 B^4 は $C_1 \sim C_6$ 炭化水素基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等) 等の置換基を有していてもよいシリル基である。トリアルキルシリル基の例としては、トリメチルシリル、ジメチル *t*-ブチルシリル、トリエチルシリル、*tert*-ブチルジフェニルシリル等が挙げられる。)、

アセタール基 ($-CB^5(OB^6)(OB^7)$: 式中、 B^5 は、水素原子又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 B^6 及び B^7 は、それぞれ互いに独立

- し、同一または異なって、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ 炭化水素基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等）であり、互いに架橋していてもよい。 B^6 及び B^7 の例としては、メチル基、エチル基等が挙げられ、
- 5 互いに架橋している場合には、エチレン基、トリメチレン基等が挙げられる）、
- N*-インドリル、
- $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、
- 10 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ビフェニルオキシ等）、
- ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、
- アミド基、又は
- アミノ基などを挙げることができる。

- 15 以上の置換基は、置換可能な位置に1個以上導入されていてもよく、例えば、1個～4個導入されていてもよい。置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

- 本発明の第4態様において、 R は、置換基を有していてもよい第一級アルキル基、又は、置換基を有していてもよい第二級アルキル基であることが好ましい。
- 20

「置換基を有していてもよい第一級アルキル基」としては、好ましくは、3-*N*-インドリルプロピル、エトキシカルボニルペンチル、オクチル等を挙げることができる。

- また、「置換基を有していてもよい第二級アルキル基」としては、好ましくは、*sec*-ブチル、シクロヘキシル、4-*t*-ブチルシクロヘキシル、シクロヘプチル、2-ノルボルニル等を挙げることができる。
- 25

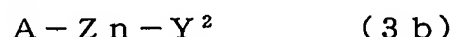
また、本発明の第4態様において、 R が取り得る「第一級アルキル基」、「第二級アルキル基」に導入される置換基としては、特に好ましくは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、

シアノ基、アルケニル基、アルキニル基、3-N-インドリル基、アルキルエーテル、シリルエーテル、又はアセタールを挙げることができる。

本発明の第4態様において、Xは、ハロゲン原子であることが好ましく、ヨウ素又は臭素であることがより好ましい。もっとも、若干収率は落ちるが

5 Xを塩素とすることも可能である。

本発明の第4態様では、下記式(3b)で示される芳香族亜鉛試薬が用いられる。



上記式中、Aについての説明は、本発明の第1態様において説明したのと同様である。

10

本発明の第4態様において、Aで示される「C₄~C₂₀芳香族基」、「複素芳香族基」には、置換基が導入されていてもよい。この置換基としては、例えば、

置換基を有していてもよいC₁~C₁₀アルキル基（例えば、メチル、エチル、

15 プロピル、ブチル、トリフルオロメチル等）、

C₂~C₁₀アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチルアリル、2-ブテニル等）、

C₁~C₂₀アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル等）、

20 エステル基（-COOB²：式中、B²はC₁~C₆炭化水素基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等）である。エステル基の例としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2-メトキシエトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル等が挙げられる）、

25 ニトリル基（-CN）、

C₁~C₂₀アルキルカルボニル（例、ピバロイルなど）、

保護された水酸基（-OB³：式中、B³は、アルキル基、アリアルアルキル基、エーテル置換基を有するアリアルアルキル基、エーテル置換基を有するアルキル基、又はC₁~C₆炭化水素基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*

ーブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等)等の置換基を有していてもよいシリル基である。保護された水酸基の例としては、メトキシ基、ベンジロキシ基、*p*-メトキシベンジロキシ基、メトキシメチル基、エトキシエチル基、トリメチルシロキシ、ジメチル *t*-ブチルシロキシ、トリエチルシロキシ、*tert*-ブチルジフェニルシロキシ等が挙げられる)、

アセタール基 ($-CB^5(OB^6)(OB^7)$): 式中、 B^5 は、水素原子又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 B^6 及び B^7 は、それぞれ互いに独立し、同一または異なって、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ 炭化水素基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等) であり、互いに架橋していてもよい。 B^6 及び B^7 の例としては、メチル基、エチル基等が挙げられ、互いに架橋している場合には、エチレン基、トリメチレン基等が挙げられる)、

15 *N*-インドリル、

$C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、

$C_8 \sim C_{10}$ アリールオキシ基 (例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ピフェニルオキシ等)、

20 ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、又は、アミノ基などを挙げることができる。この場合、置換基は、置換可能な位置に1個以上導入されていてもよく、例えば、1個~4個導入されていてもよい。置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

25 更に、互いに架橋する置換基が、置換可能な2以上の位置に環状に導入されていてもよく、このような置換基としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、テトラメチルエチレンジオキシ、プロピレンジオキシ基などを挙げることができる。

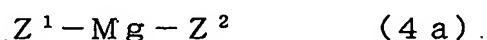
本発明の第4態様において、Aは、置換基を有していてもよいフェニル基

、ピリジル基等の各種複素芳香族基であることが好ましく、フェニル、2-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、3, 4-(メチレンジオキシ)フェニル、3-(エトキシカルボニル)フェニル、4-シアノフェニル、2-ピリジルであることがより好ましい。

- 5 上記式(3b)中、 Y^2 は、臭素、ヨウ素、又は塩素である。

本発明の第4態様において、上記式(3b)で示される芳香族亜鉛試薬の量は、上記式(2)で示される化合物1モルに対し、1モル当量以上であり、好ましくは1. 1モル当量~2モル当量であり、約1. 5モル当量であることが最も好ましい。

- 10 本発明の第4態様では、下記式(4a)で示されるマグネシウム化合物が用いられる。



上記式中、 Z^1 は、炭素アニオン配位子であり、 Z^2 は、臭素、ヨウ素、又は塩素である。

- 15 本発明の第4態様において、 Z^1 は、置換基Aと同じ芳香族基であるか、トリメチルシリルメチル基であることがより好ましく、 Z^2 は、臭素、塩素であることが好ましく、臭素であることがさらに好ましい。

- 本発明の第4態様では、上記式(3b)で示される芳香族亜鉛試薬を用いるため、置換基Rおよび置換基Aを多様な官能基を有する置換基とすることができる。このような官能基としては、芳香族マグネシウム試薬や芳香族リチウム試薬に不安定なエステル基、シアノ基、アルキルカルボニル基などを挙げるができる。
- 20

- 本発明の第4態様において、上記式(4a)で示されるマグネシウム化合物の量は、上記式(2)で示される化合物1モルに対し、1モル当量以上であり、好ましくは1. 1モル当量~2モル当量であり、約1. 5モル当量であることが最も好ましい。
- 25

本発明の第4態様では、鉄触媒が用いられる。鉄触媒についての説明は、本発明の第1態様において説明したのと同様である。

本発明の第4態様で用いられる鉄触媒は、ハロゲン化鉄(III)が好ましく、

特に、 FeCl_3 のような鉄塩(III)が好ましく用いられる。

本発明の第4態様において、鉄触媒の量は、上記式(2)で示される化合物1モルに対し、0.001モル当量～0.5モル当量であり、好ましくは0.01モル当量～0.1モル当量であり、更に好ましくは0.03モル当量～0.07モル当量である。

本発明の第4態様にかかる芳香族化合物の製造方法においては、ジアミン化合物が用いられる。ジアミン化合物についての説明は、本発明の第1態様において説明したのと同様である。

本発明の第4態様において、ジアミン化合物は、2座配位子であることが好ましく、更に好ましくは、*N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)等の置換基を有していてもよいエチレンジアミンを挙げることができる。

本発明の第4態様において、ジアミン化合物の量は、上記式(2)で示される化合物1モルに対し、0.5モル当量～10モル当量であり、好ましくは1モル当量～3モル当量であり、更に好ましくは1モル当量～2モル当量である。

本発明の第4態様において、典型的には、ジアミン化合物存在下、上記式(3b)で示される芳香族亜鉛試薬と上記式(4b)で示されるマグネシウム化合物と上記ジアミン化合物との混合物を調製する。次いで、この溶液に、上記式(2)で示される化合物と上記鉄触媒とを添加して攪拌する。

本発明の第4態様において、反応は、好ましくは0℃～100℃の温度範囲で行われ、特に好ましくは40℃～60℃の温度範囲で行われる。圧力は、常圧であることが好ましい。

本発明の第4態様において、溶媒としては、上記式(2)で示される化合物を溶解することができる溶媒が好ましい。溶媒は、脂肪族又は芳香族の有機溶媒が用いられる。例えば、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテル等のエーテル系溶媒；トルエン等の芳香族炭化水素が用いられる。

実施例

以下、本発明を実施例に基づいて説明する。ただし、本発明は、下記の実施例に制限されるものではない。

空気や湿度に敏感な化合物を扱うすべての反応は、アルゴン又は窒素の陽圧下で、乾燥反応器中で行った。空気及び湿度に敏感な液体及び溶液の移し換えは、注射器又はステンレススチールカニューラーを用いて行った。分析薄膜クロマトグラフィーは、蛍光指示薬 (254 nm) を含浸させた 25- μ m、230-400 メッシュのシリカゲルで予め被覆したガラスプレートを用いて行った。薄層クロマトグラフィーは、紫外線 (UV) に曝す、及び／又は、p-アニスアルデヒドに浸し、次いで、ホットプレート上で加熱することにより、着色検知をおこなった。有機溶液は、ダイアフラムポンプを接続したロータリーエバポレーターを \sim 15 トールで操作することにより濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、関東シリカゲル 6.0 (球形、中性、140-325 メッシュ) を用いて、Still, W. C.; Klahn, M.; Mitra, A. J. *Org. Chem.* 1978, 43, 2923-2924 に記載されたように行った。

材料：試薬は、東京化成、アルドリッチ及び他の会社から市販のものを購入し、蒸留し又は再結晶して用いた。無水テトラヒドロフラン (THF) は、関東化学から購入し、アルゴン雰囲気下、760 トールでベンゾフェノンケチルから蒸留し、直ちに用いた。溶媒中の水分は、カールフィッシャー水分計で 20 ppm 未満であることを確認した。FeCl₃ は、関東化学から購入し、塩化チオニルで脱水し、過剰の塩化チオニルを減圧下で完全に除去し、アルゴン雰囲気下で得られた無水 FeCl₃ を保管した。FeCl₃ の 0.1M THF 溶液は、室温で何日間か保管することによりポリエーテル化合物を形成し触媒活性が低下するため、調製後直ちに使用した。

機器： JEOL AL-400 (400 MHz)、JEOL ECX-400 (400 MHz) 又は JEOL ECA-500 (500 MHz) NMR 分光計を用いて、プロトン核磁気共鳴 (¹H NMR) 及び炭素核磁気共鳴 (¹³C NMR) を記録した。水素原子の化学シフトは、テトラメチルシランから低磁場側 (downfield) での 100 万分の 1 (ppm, δ スケール) として記録し、NMR 溶媒 (CDCl₃; δ 7.26) 中の残留プロトン参照とした。炭素核磁気共鳴スペクトル (¹³C NMR) は、125 又は 100 MHz で記録した。炭素の化学シフ

トは、テトラメチルシランから低磁場側での100万分の1 (ppm、 δ スケール)として記録し、NMR 溶媒(CDCl_3 ; δ 77.0)中の炭素共鳴を参照した。データは、下記のように示した: 化学シフト、多重性(s=一重線、d=二重線、t=三重線、q=四重線、m=多重線及び/又は多重共鳴、br=広帯)、カップリング定数(ヘルツ: Hz)、及び積分。

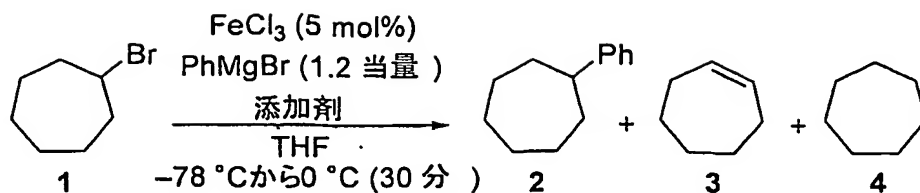
ガスクロマトグラフィー(GC)分析は、FID 検出器及びキャピラリーカラム、HR-1 (25m \times 0.25mm i.d., 0.25 μ m フィルム)又は CYCLOSILB (アジレント社 (Agilent), 30m \times 0.25mm i.d., 0.25 μ m フィルム) 又は CHIRALDEX G-TA (アステック社 (ASTEC), 20m \times 0.25mm i.d., 0.125 μ m フィルム)を備えた Shimadzu GC-14B で測定した。赤外線スペクトルは、DuraSample IR (ASI アプライドシステム社 (ASI Applied System))を備えた React IR 1000 反応分析システムで記録し、 cm^{-1} で示した。質量分析は、JEOL GC-mate II で測定した。

15 実施例 1

下記の要領に従って、添加剤が生成物の選択性及び収率に与える影響を調べた。

まず、磁気攪拌子を備えた 50-mL ガラスチューブに、フェニルマグネシウムプロマイドの 0.96-M THF 溶液 (1.25 mL, 1.2 mmol)、下記表 1 に示される各種添加剤 (1.2 mmol) 及びプロモシクロヘプタン (下記表 1 中、「1」で示される) (177mg, 1.0 mmol)を -78°C に冷却した。 FeCl_3 の 0.1-M THF 溶液 (0.5mL, 5 mol%)をこの温度で添加した。得られた溶液を氷水浴に浸し、 0°C で 30 分間攪拌した。 NH_4Cl の飽和水溶液 (0.5 mL)を加えて反応を終了させた。通常の処理を行った後、プロモシクロヘプタンの消費量、生成した化合物 (下記表 1 中、「2」、「3」、「4」で示される) 及びビフェニルの収率をガスクロマトグラフィー (内部水準(*n*-デカン、71mg, 0.5 mmol))で決定した。結果を表 1 に示す。

表 1



試験例	添加剤	% 収率				
		2	3	4	1	Ph-Ph
1	無し	5	79	0	4	6
2	Et_3N (1.2 当量)	3	78	0	11	5
3	<i>N</i> -メチルモルホリン (1.2 当量)	8	72	0	4	5
4	DABCO (1.2 当量)	20	2	0	75	3
5	TMEDA (1.2 当量)	71	19	3	微量	10
6	$\text{Et}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NEt}_2$ (1.2 当量)	23	48	1	11	9
7	NMP (1.2 当量)	15	3	微量	79	4
8	PPh_3 (0.1 当量)	6	70	微量	6	7
9	dppe (0.05 当量)	4	8	0	81	8

- 5 表1中、「DABCO」とは、1,4-ジアザビスクロ[2.2.2]オクタン略であり、「NMP」とは、1-メチル-2-ピロリジノンの略であり、「dppe」とは、1,2-ビスジフェニルホスフィノエタンの略である。

表1から、*N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)を添加剤として用いたときに、アルキル化芳香族化合物を最も効率よく製造できることが

- 10 わかる。

実施例2

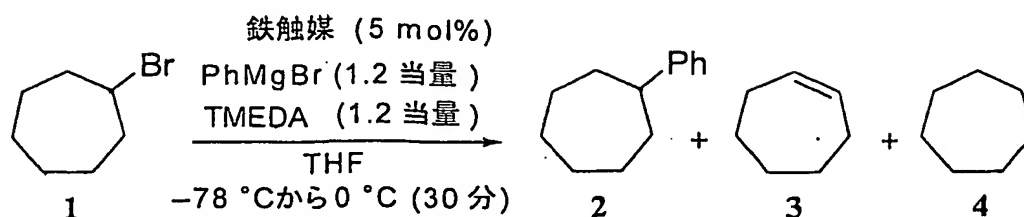
次に、触媒前駆体としての各種鉄化合物の選別を行った。

具体的には、実施例1と同様の操作を行った。ただし、鉄触媒としては、

- 15 下記表2に示される各種鉄触媒を用い、添加剤としては、TMEDAを用いた。結果を表2に示す。

表2

各種触媒前駆体を用いた鉄触媒-カップリング反応



試験例	鉄触媒	% 収率				
		2	3	4	1	Ph-Ph
10	FeCl_3	71	19	3	微量	10
11	FeF_3	0	0	0	97	2
12	$\text{Fe}(\text{acac})_3$	14	6	1	71	10
13	FeCl_2	32	10	1	56	10
14	$\text{Fe}(\text{CO})_5$	微量	微量	0	95	5

表 2 中、「 $\text{Fe}(\text{acac})_3$ 」とは、鉄(III)アセチルアセトナート錯体の略である。

- 5 表 2 から、鉄触媒として、 FeCl_3 を用いたときに、アルキル化芳香族を最も効率よく製造できることがわかる。

実施例 3

- 次に、各種のハロゲン化アルキルとグリニャール試薬を用いて、芳香環への多種多様なアルキル基の導入を試みた。

具体的には、実施例 1 と同様の操作を行った。ただし、鉄触媒としては、 FeCl_3 を用い、添加剤としては、 TMEDA を用い、その他の試薬は表 3 に記載のものを使用した。

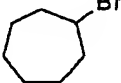
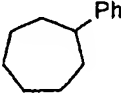
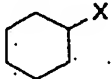
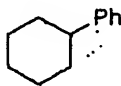
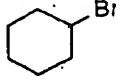
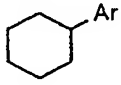
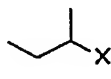
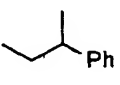





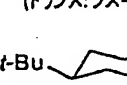
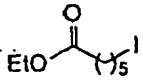
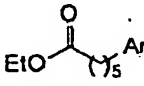
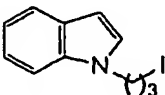
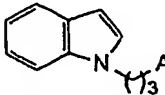
- 表中、特に示さない限り、1-mmol スケールで、ゆっくりとした添加条件で反応を行った。

表中、特に示さない限り、反応温度は、試験例 15-17, 25, 28 及び 31-35 については 0°C で、試験例 18-24, 26 及び 29 については 25°C で行った。

表中、特に示さない限り、グリニャール試薬は 1.2 当量用いた。

表中、特に示さない限り、収率は内部標準を用いガスクロマトグラフィーあるいは ^1H NMR で決定した。結果を下記表 3 に示す。

表 3

試験例	ハロゲン化アルキル	ArMgBr	生成物	% 収率	
15		Ar = Ph		96 (90%) ^{e,f}	
16		Ar = Ph		99 (X = I)	
17				99 (X = Br) ^e	
18				99 (X = Cl) ^g	
19		Ar = 4-MeOC ₆ H ₄		99 ^e	
20		Ar = 4-MeC ₆ H ₄		98 (96) ^e	
21		Ar = 4-CF ₃ C ₆ H ₄		67 ^{e,h}	
22 ⁱ		Ar = 2-ナフチル		96	
23 ⁱ		Ar = 1-ナフチル		97 ^j	
24		Ar = 2-MeC ₆ H ₄		99 (98) ^e	
25		Ar = Ph		95 (X = I)	
26				94 (X = Br)	
27				84 (X = Cl) ^{g,k}	
28				97 (X = I)	
29				91 (X = Br)	
30	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -X	Ar = Ph	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -Ph	45 (X = Cl) ^{g,k}	
31		Ar = 4-MeOC ₆ H ₄	 (エキソ:インド = 95:5)	91	
32 ^l	<i>t</i> -Bu- 	Ar = 4-MeOC ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu-  (トランス:シス = 96:4)	96 ^e	
33 ^l	<i>t</i> -Bu- 	Ar = 4-MeOC ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu-  (トランス:シス = 96:4)	98	
34		Ar = 4-MeOC ₆ H ₄		88 ^e	
35		Ar = 4-MeOC ₆ H ₄		87 ^e	

c 単離収率

f より大きな 50-mmol スケールでの実験

g グリニャール試薬を 1.5 当量用いた。

h グリニャール試薬を 2.0 当量用いた。

- 5 f グリニャール試薬を、プロモクロロヘキサン、 FeCl_3 及び TMEDA の混合物に添加した。

i グリニャール試薬を 1.8 当量用いた。

k 反応温度を 40℃とした。

l 0.5-mmol スケール

- 10 下記に、表 3 中のいくつかの試験例の調製法、測定法等を具体的に示す。

試験例 15

シクロヘプチルベンゼン (50-mmol スケールの場合)

- プロモシクロヘプタン (8.85 g, 50 mmol)、 FeCl_3 (0.1-M THF 溶液を 25 mL、5 mol%) の混合物に、 PhMgBr (0.93-M THF 溶液を 72 mL、67 mmol) 及び
15 TMEDA (7.78 g, 67 mmol) の混合物を 0℃にて、反応混合物を淡黄色溶液に保つような速度で(本試験例の場合は、1.36 mL/分)、注射ポンプを経由して添加した。 PhMgBr /TMEDA の添加が終了した後、反応混合物をこの温度で 10 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水による通常の処理をして、生成混合物を蒸留して、シクロヘプチルベンゼンを無色油として得た(8.18 g。ただし、
20 ビフェニル 0.37 g を含む、単離収率 90%)。

フーリエ変換赤外分光 (FTIR) (液膜法): cm^{-1} 3062, 3027, 2923 (s), 2854 (s), 1602, 1492, 1461, 1451, 1073, 1032, 753 (m), 737 (m), 698 (m);

- ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.28-7.24 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 3H), 2.68-2.63 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.67-1.51 (m, 8H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 150.0, 128.2 (2C), 126.6 (2C), 125.5, 47.1, 36.8 (2C), 27.9 (2C), 27.2 (2C); 高分解能質量分析 (HRMS) (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}]^+$ 計算値 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}$, 174.1409; 実測値 174.1418。

試験例 17

シクロヘキシルベンゼン (1-mmol スケールの場合)

プロモシクロヘキサン (163.1 mg, 1.0 mmol)、 FeCl_3 (0.1-M THF 溶液を 0.5 mL、5 mol%) の混合物に、フェニルマグネシウムブロマイド (0.96-M THF 溶液を 1.25 mL、1.2 mmol) 及び TMEDA (181.1 μL , 1.2 mmol) の混合物を、20 分間かけて、0℃にて、注射ポンプを経由して添加した。グリニャール試薬と TMEDA の混合物の添加が終了した後、反応混合物をその温度で 10 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水による通常の処理をして、反応混合物をフロリジール (Florisil: 登録商標) のパッドを通して濾過し、真空下で濃縮させた。内部標準 (テトラクロロエタン、79 mg、0.47 mmol) との比較のう

5 えて示された粗生成物の ^1H NMR 分析によると、シクロヘキシルベンゼンは 99% の収率で得られた。GC 分析によると、シクロヘキシルベンゼンは 99% の収率で得られた。

10

試験例 19

1-シクロヘキシル-4-メトキシベンゼン

表題化合物を、内部標準 (テトラクロロエタン、79 mg、0.47 mmol) との比較のう

15 えて示された ^1H NMR 分析にて収率 99 % で得た。シリカゲルクロマトグラフィーを用いた精製により、淡黄色固体 (190 mg, 99 % 収率) の表題化合物を得た。

FTIR (液膜法): cm^{-1} 3010 (w), 2919 (s), 2850 (m), 1513 (s), 1449 (m), 1248 (s), 1177 (s), 1032 (s), 814 (s);

20 ^1H NMR (500 MHz; CDCl_3): δ 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.50–2.38 (m, 1H), 1.92–1.79 (m, 4H), 1.78–1.65 (m, 1H), 1.45–1.30 (m, 4H), 1.28–1.15 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 157.6, 140.3, 127.6 (2C), 113.6 (2C), 55.2, 43.6, 34.7 (2C), 26.9 (2C), 26.1; 高分解能質量分析 (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}]^+$ 計算値 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$, 190.1358; 実測値 190.1381; 元素分析 計算値 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$: C, 82.06; H, 9.53.

25 実測値 C, 81.80; H, 9.80.

すべての分析データは、文献 (Singh et al, *Tetrahedron* 2001, 57, 241–247) で報告されているものと良い一致を示した。

試験例 20

1-シクロヘキシル-4-メチルベンゼン

表題化合物を、内部標準(テトラクロロエタン、79 mg、0.47 mmol)との比較のうで示された ^1H NMR 分析にて収率 98 %で得た。シリカゲルクロマトグラフィーを用いた精製により、無色油 (167 mg, 96% 収率)の表題化合物を得た。

FTIR (液膜法): cm^{-1} 3020 (w), 2923 (s), 2852 (m), 1515 (m), 1447 (m); 809 (s);

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.10 (s, 4H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.90-1.79 (m, 4H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.45-1.32 (m, 4H), 1.29-1.17 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 146.0, 136.0, 129.7 (2C), 127.4 (2C), 44.4, 34.8 (2C), 27.1 (2C), 26.3, 21.1; 高分解能質量分析 (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}]^+$ 計算値 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}$, 147.1409; 実測値 147.1388; 元素分析 計算値 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}$: C, 89.59; H, 10.41. 実測値 C, 89.34; H, 10.64.

すべての分析データは、文献 (Yonehara, F.; Kido, Y.; Sugimoto, H.; Morita, S.; Yamaguchi, M. *J. Org. Chem.* 2001, 68, 241-247.)で報告されているものと良い一致を示した。

試験例 2 1

1-シクロヘキシル-4-トリフルオロメチルベンゼン

表題化合物を、内部標準(テトラクロロエタン、79 mg、0.47 mmol)との比較のうで示された ^1H NMR 分析にて収率 70 %で得た。シリカゲルクロマトグラフィーを用いた精製により、無色油 (153 mg, 67%収率)の表題化合物を得た。

FTIR (液膜法): cm^{-1} 2927 (m), 2856, 1619, 1451, 1420, 1324 (s), 1162, 1119 (s), 1069 (s), 1017, 830 (s), 656;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.61-2.51 (m, 1H), 1.94-1.74 (m, 5H), 1.48-1.34 (m, 4H), 1.33-1.19 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 152.1, 128.2 (q, $J = 32.4$ Hz), 127.2 (2C), 124.5 (q, $J = 270.8$ Hz), 125.2 (q, $J = 3.8$ Hz, 2C), 44.5, 34.2 (2C), 26.7 (2C), 26.0; 高分解能質量分析 (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}]^+$

計算値 $C_{13}H_{15}F_3$: 228.1126; 実測値 228.1144; 元素分析 計算値 $C_{13}H_{15}F_3$: C, 68.41; H, 6.62. 実測値 C, 68.49; H, 6.83.

試験例 2 2

2-シクロヘキシルナフタレン

- 5 ブロモシクロヘキサン (163.1 mg, 1.0 mmol)、 $FeCl_3$ (0.1 M-THF 溶液 0.5 mL, 5 mol%) 及び TMEDA (181.1 μ L, 1.2 mmol) の混合物に、2-ナフチルマグネシウムブロマイド (0.82 M-THF 溶液 1.46 mL, 1.2 mmol) を注射ポンプを経由して、25 $^{\circ}C$ で 20 分間かけて添加した。グリニャール試薬の混合物の添加が終了した後、反応混合物をこの温度で 10 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水による通常の処理をして、反応混合物をフロリジール (Florisil: 登録商標) のパッドを通して濾過し、真空下で濃縮させた。内部標準 (テトラクロロエタン、79 mg、0.47 mmol) を用い、粗生成物の 1H NMR 分析を行なったところ、2-シクロヘキシルナフタレンが 96% 収率で得られた。
- 10

試験例 2 3

- 15 1-シクロヘキシルナフタレン

内部標準 (テトラクロロエタン、79 mg、0.47 mmol) を用いた 1H NMR 分析から表題化合物を収率 97% で得た。

- 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11 (br d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.84–7.81 (m, 1H), 7.67 (br d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.50–7.36 (m, 4H), 3.35–3.27 (m, 1H), 2.06–1.98 (m, 2H), 1.95–1.86 (m, 2H), 1.86–1.80 (m, 1H), 1.58–1.50 (m, 4H), 1.38–1.27 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 143.7, 133.9, 131.3, 128.9, 126.2, 125.6, 125.5, 125.2, 123.2, 122.2, 39.2, 34.15 (2C), 27.2 (2C), 26.5; 高分解能質量分析 (EI, 70 eV) m/z [M] $^+$ 計算値 $C_{16}H_{18}$, 210.1409; 実測値 210.1433.
- 20

- 25 試験例 2 4

1-シクロヘキシル-2-メチルベンゼン

表題化合物を、内部標準 (テトラクロロエタン、79 mg、0.47 mmol) との比較のうえで示された 1H NMR 分析にて収率 98% で得た。シリカゲルクロマトグラフィーを用いた精製により、無色油 (171 mg, 98% 収率) の表題化合物を得

た。

FTIR (液膜法): cm^{-1} 3064, 3022, 2925 (s), 2852 (m), 1492, 1448 (m), 741 (s), 723 (s);

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.22–7.05 (m, 4H), 2.75–2.63 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.91–1.73 (m, 5H), 1.47–1.34 (m, 4H), 1.33–1.23 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 145.9, 135.1, 130.1, 126.1, 125.4, 125.3, 40.0, 33.6 (2C), 27.1 (2C), 26.3, 19.3; 高分解能質量分析 (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}]^+$ 計算値 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}$, 147.1409; 実測値 147.1427. 元素分析 計算値 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}$: C, 89.59; H, 10.41. 実測値 C, 89.56; H, 10.69.

10 すべての分析データは、文献で報告されているものと良い一致を示した。

試験例 3 1

1-(エキソ-2-ノルボルニル)-4-メトキシベンゼン

表題化合物を、内部標準(テトラクロロエタン、79 mg、0.47 mmol)との比較のうで示された ^1H NMR 分析にて収率 91%で得た。キャピラリーGC 分析
15 (CHIRALDEX G-TA, アステック社製, 20m×0.25mm, 0.125 μm フィルム、140℃)で測定した生成物のジアステレオマー組成は、95:5 であった(主生成物のエキソ異性体及びエンド異性体に相当するピークが保持時間 27.9 分及び 30.4 分にそれぞれ観測された)。

化合物の分析データは、文献(Wu, X.-Y.; Xu, H.-D.; Tang, F.-Y.; Zhou, Q.-L. *Tetrahedron Asymmetry* 2001, 12, 2565–2567)で報告されているものと良い一致を示した。

試験例 3 2

1-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-4-メトキシベンゼン

表題化合物を白色固体として得た(118.6 mg、96%単離収率)。キャピラリー
25 GC 分析 (CHIRALDEX G-TA, アステック社製, 20m×0.25mm, 0.125 μm フィルム、150℃)で、トランス体とシス体の比率は 96:4 であった(保持時間; それぞれ、67.4 分及び 56.2 分)。

FTIR (液膜法): cm^{-1} 2925 (s), 2854 (s), 1611, 1582, 1513 (s), 1486, 1465, 1451, 1393, 1366, 1248 (s), 1181 (m), 1038 (s), 1034 (s), 824

(m), 801 (m);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.42–2.35 (m, 1H), 1.93–1.86 (m, 4H), 1.43–1.35 (m, 2H), 1.18–1.03 (m, 3H), 0.83 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):
5 δ 157.7, 140.1, 127.7 (2C), 113.7 (2C), 55.2, 47.7, 35.02, 34.4 (2C), 32.6, 27.7 (2C), 27.6 (3C); 高分解能質量分析 (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}]^+$ 計算値 $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_1$ 246.1984; 実測値 246.1985.

試験例 3 4

エチル 6-(4-メトキシフェニル)ヘキサノエート

- 10 表題化合物を、内部標準(テトラクロロエタン、99 mg, 0.57 mmol)との比較のうえで示された ^1H NMR 分析にて収率 91 %で得た。シリカゲルクロマトグラフィーを用いた精製により、無色液体 (220 mg, 88 %収率) の表題化合物を得た。

- 15 化合物の分析データは、文献 (Lee, J.-Y.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 5616–5617) で報告されているものと良い一致を示した。

試験例 3 5

N-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]インドール

- 20 表題化合物を、内部標準(テトラクロロエタン、99 mg, 0.57 mmol)との比較のうえで示された ^1H NMR 分析にて収率 93%で得た。シリカゲルクロマトグラフィーを用いた精製により、無色油 (231 mg, 87%収率) の表題化合物を得た。

- ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.12–7.06 (m, 4H), 6.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.10 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.57 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.15 (distorted tt, $J = 7.5, 7.0$ Hz, 2H);
25 ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 157.9, 135.9, 132.9, 129.3, 128.5, 127.8, 127.7, 121.3, 120.9, 119.1, 114.1, 113.8, 109.3, 100.96, 55.2, 45.5, 32.0, 31.6; 高分解能質量分析 (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}]^+$ 計算値 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_1\text{O}_1$ 265.1467; 実測値 265.1478.

実施例 4

光学活性な (S)-2-ブロモオクタンからの 2-オクチルベンゼンの調製

試験例 15 と同様の操作をした。ただし、プロモシクロヘプタンの代わりに、(S)-2-ブロモオクタンを用いた。表題化合物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して無色油として得た (84.0mg, 88%収率)。キャピラリーGC 分析 (CYCLOSILB、アジレント社製, 30m×0.25mm i.d., 0.25 μm フィルム、80℃で 120 分、及びオープン温度の昇温速度は 1℃/分) によれば、化合物のエナンチオマー (鏡像体) 過剰率は、0% ee であった。保持時間が 125.2 及び 129.1 でのピークは、光学異性体にそれぞれ相当し、50:50 の比率で観測された。

以下の要領で実施例 5 ~ 実施例 8 までを実施した。

材料：無水テトラヒドロフラン (THF) は、関東化学から購入し、アルゴン雰囲気下、760 トールでベンゾフェノンケチルから蒸留し、直ちに用いた。溶媒中の水分は、カールフィッシャー水分計で 20 ppm 未満であることを確認した。FeCl₃ は、関東化学から購入し、塩化チオニルで脱水し、減圧下で完全に乾燥させ、アルゴン雰囲気下で得られた無水 FeCl₃ を保管した。FeCl₃ の 0.1M THF 溶液は、室温で何日間か保管することによりポリエーテル化合物を形成するため、調製後直ちに使用した。ZnCl₂ はアルドリッチ (無水、ピーズ、99.99%) から購入し、減圧下で加熱して乾燥し、直ちに用いた。

以下の試薬は、文献の記載に従って調製した。

ZnCl₂・TMEDA : Isobe, M.; Kondo, S.; Nagasawa, N.; Goto, T. *Chem. Lett.* 1977, 679-682
3α-クロロ-コレスタン : Shoppee, C. W. *J. Chem. Soc.* 1946, 1138
1-(トリメチルシリル)-5-ヨード-ペンタ-1-イン : Koft, E. R.; Smith III, A. B. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 832-836
エチル 6-ヨードヘキサノエート : Leonard, N. J.; Goode, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 72, 5404-5407
4-ヨードブチロニトリル : Newman, M. S.; Closson, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1944, 66, 1553-1555

メチル 2,3,4-トリ-O-アセチル-6-デオキシ-6-ヨード-β-D-グルコピラノシド: Classon, B.; Liu, Z. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6126-6130

2-ヨードエタナール プチル 1,1-ジメチル-2-プロペニル アセタール: Fujioka, T.; Nakamura, T.; Yorimistu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2257-2259

5 下記の試薬は、市販のものを購入し、蒸留又は再結晶して用いた:

TMEDA (アクロス (Across))、プロモシクロヘプタン(アクロス)、ヨードシクロヘキサン (東京化成工業 (TCI))、プロモシクロヘキサン(関東化学)、クロロシクロヘキサン (東京化成工業)、エチル 6-プロモヘキサノエート(アルドリッチ)、5-プロモペンチル アセテート(アルドリッチ)、ヨードデカン(東京化成工業)、4-プロモ-N-(ベンジルオキシカルボニル)-ピペリジン(アルドリッチ)。

10 下記の試薬は、滴定後、精製することなく用いた:

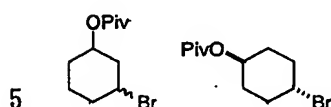
4-シアノフェニル亜鉛プロマイド(0.5 M の THF 溶液、アルドリッチ)、3-(エトキシカルボニル)フェニル亜鉛ヨウダイト(0.5 M THF 溶液、アルドリッチ)、2-ピリジル亜鉛プロマイド(0.5 M THF 溶液、アルドリッチ)、トリメチルシリルメチルマグネシウムクロライド(1.0 M Et₂O 溶液、アルドリッチ)。

15 機器: JEOL ECA-500 (500 MHz) NMR 分光計を用いて、プロトン核磁気共鳴 (¹H NMR) 及び炭素核磁気共鳴 (¹³C NMR) を記録した。水素原子の化学シフトは、テトラメチルシランから低磁場側(downfield)での 1 0 0 万分の 1 (ppm、δ スケール)として記録し、NMR 溶媒(CDCl₃; δ 7.26)中の残留プロトンを参照した。炭素核磁気共鳴スペクトル(¹³C NMR)は、125 又は 100 MHz で記録した。炭素の化学シフトは、テトラメチルシランから低磁場側での 1 0 0 万分の 1 (ppm、δ スケール)として記録し、NMR 溶媒(CDCl₃; δ 77.0)中の炭素共鳴を参照した。データは、下記のように示した: 化学シフト、多重性(s=一重線、d=二重線、t=三重線、q=四重線、m=多重線及び/又は多重共鳴、br=広帯)、カップリング定数(ヘルツ: Hz)、及び積分。

25 ガスクロマトグラフィー(GC)分析は、FID 検出器及びキャピラリーカラム、HR-1 (25m×0.25mm i.d., 0.25 μm フィルム)を備えた Shimadzu GC-14B で測定した。赤外線スペクトルは、DuraSample IR (ASI アプライドシステム社 (ASI Applied System))を備えた React IR 1000 反応分析システムで記録し、

cm⁻¹で示した。質量分析は、JEOL GC-mate II で測定した。

参考例 1 (3-プロモシクロヘキシル ピバロエート及び 4-プロモシクロヘキシル ピバロエート)



3-及び4-プロモシクロヘキサノールの混合物(3.6 g, 20 mmol) (還流条件下で、1,4-シクロヘキサンジオールを臭化水素酸(水中、48 重量%)で処理し、通常の処理を行い、3-及び 4-プロモシクロヘキサノールの混合物を得る) を、ピリジン(50 mL)中で、塩化ピバロイル(3.7 mL, 30 mmol)によって処理し、室温で4時間攪拌した。減圧下で蒸発させた後、粗混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル= 20/1)で精製し、3-プロモシクロヘキシル ピバロエート (トランス/シス= 33/67, 0.63 g, 12%) 及びトランス-4-プロモシクロヘキシル ピバロエート (0.79 g, 15%)を無色油状物質として得る。

3-プロモシクロヘキシル ピバロエート: FTIR (neat): cm⁻¹ 2956 (m), 2867 (m), 1725 (s), 1480 (w), 1451 (w), 1397 (w), 1366 (w), 1281 (m), 1214 (w), 1152 (s), 1102 (w), 1032 (m), 1011 (w), 951 (w), 888 (w), 772 (w), 702 (w);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) トランス異性体: δ 5.11-5.06 (m, 1H), 4.41-3.32 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.90-1.62 (m, 3H), 1.40-1.25 (m, 2H), 1.20 (s, 9H), シス異性体: δ 4.68-4.60 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.90-1.62 (m, 3H), 1.40-1.25 (m, 2H), 1.18 (s, 9H);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) トランス異性体: δ 177.5, 70.1, 48.5, 41.0, 38.8, 36.5, 29.3, 27.1 (3C), 21.3, シス異性体: δ 177.7, 70.8, 46.5, 42.9, 38.6, 36.9, 30.2, 27.0 (3C), 23.4; 元素分析 計算値 C₁₁H₁₉BrO₂: C, 50.20; H, 7.28. 実測値: C, 50.00; H, 7.28

トランス-4-プロモシクロヘキシル ピバロエート: FTIR (neat): cm⁻¹ 2958 (m), 2871 (m), 1723 (s), 1480 (w), 1445 (w), 1397 (w), 1368 (w), 1281 (m), 1245 (m), 1152 (s), 1098 (w), 1032 (m), 990 (w), 934 (w), 888 (w), 864 (w), 772 (w), 722 (w), 697 (w), 645 (w); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.90-4.83 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 2.15-2.00

(m, 4H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.22 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 177.8, 68.7, 51.1, 38.8, 32.9 (2C), 28.9 (2C), 27.1 (3C). 元素分析 計算値 $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{BrO}_2$: C, 50.20; H, 7.28. 実測値: C, 49.96; H, 7.32.

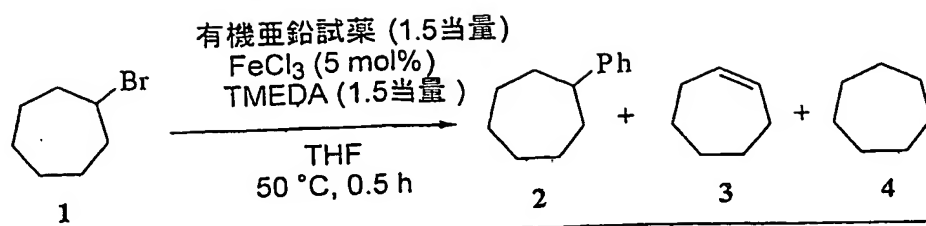
5 実施例 5

試験例 5-1 ~ 試験例 5-8

下記の要領に従って、各種金属試薬が生成物の選択性及び収率に与える影響を調べた。

- まず、特に断らない限り、 FeCl_3 (5 mol%) の THF 溶液を、プロモシクロヘプタン (1.0 mmol)、有機亜鉛試薬 (1.5 当量) 及び TMEDA (1.5 当量) の混合物の THF 溶液に加えることで反応を進行させた。

表 4



試験例	有機金属試薬	収率(%) ^b			
		2	3	4	1
5-1 ^c	PhMgBr	96	3	微量	0
5-2	ZnCl ₂ + 2PhMgBr	96	3	微量	0
5-3	ZnCl ₂ + PhMgBr	0	微量	微量	>95
5-4	PhZnBr (Mg free)	0	微量	微量	>95
5-5 ^d	ZnCl ₂ + PhLi	0	微量	微量	>95
5-6 ^d	ZnCl ₂ + 2PhLi	0	微量	微量	>95
5-7 ^e	ZnCl ₂ + PhMgBr + Me ₃ SiCH ₂ MgCl	95	4	微量	0
5-8 ^f	ZnCl ₂ + PhLi + Me ₃ SiCH ₂ MgCl	92	7	0	0

表中b: 収率は、内部標準(デカン)で修正したGC収率である。

表中c: 反応は、フェニルマグネシウムブロマイドとTMEDAのTHF溶液を、FeCl₃ (5 mol%)とブロモシクロヘキサンの混合物のTHF溶液に0°Cにてゆっくりと加えることにより行った。

表中d: THF/Bu₂O (2/1)の溶媒

表中e: THF/Et₂O/Bu₂O (2/2/1)の溶媒

表中f: THF/ペンタン/Bu₂O (2/2/1)の溶媒

実施例 6

試験例 6-1 ~ 試験例 6-11

- 5 下記の要領に従って、各種金属試薬およびハロゲン化物が生成物の収率に与える影響を調べた。

- 乾燥した反応容器に、ZnCl₂・TMEDA (1.5 mmol)と、芳香族マグネシウム試薬 ArMgBr (0.8-1.0 M の THF 溶液, 3.0 mmol)の混合物を0.5-1 時間攪拌し、下記表5で示される有機亜鉛試薬を得た。得られた懸濁液に、下記表5で示されるハロゲン化物(表5中、
- 10 「(FG)R_{alkyl}-X」で示す(1.0 mmol)、及び、次いでFeCl₃ (0.1 M の THF 溶液, 0.5 mL, 0.05 mmol)を0°Cにて加えた。反応混合物を50 °Cで0.5 時間攪拌した。NH₄Cl 飽和水溶液で反応を終了させ、混合物をフロリジール(Florisil:登録商標)のパッドを通して濾過し、真

空下で濃縮させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。その他の条件は下記のとおりである。

試験例 6-1 ~ 試験例 6-3 (フェニルシクロヘキサン)

試験例 6-1

5 ハロゲン化物: ヨードシクロヘキサン (1.0 mmol)

有機亜鉛試薬: ジフェニル亜鉛 (1.5 mmol)

反応時間: 0.5 時間

無色油状物質 (157 mg, 98%)。

試験例 6-2

10 ハロゲン化物: ブロモシクロヘキサン (1.0 mmol)

有機亜鉛試薬: ジフェニル亜鉛 (1.5 mmol)

反応時間: 0.5 時間

無色油状物質 (155 mg, 97%)。

試験例 6-3

15 ハロゲン化物: クロロシクロヘキサン (1.0 mmol)

有機亜鉛試薬: ジフェニル亜鉛 (1.5 mmol)

反応時間: 3 時間

無色油状物質 (141 mg, 88%)。

表題化合物の分析データは、Nakamura, M.; Matsuo, K.; Ito, S.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 3686-3687 に報告されている。

試験例 6-4 (3-フェニルコレスタン)

ハロゲン化物: 3 α -クロロコレスタン (1.0 mmol)

有機亜鉛試薬: ジフェニル亜鉛 (1.5 mmol)

反応時間: 12 時間

25 白色固体 (α/β = 14/86, 399 mg, 89%);

FTIR (neat): cm^{-1} 3025 (w), 2925 (s), 2867 (m), 1466 (m), 1447 (m), 1382 (w), 758 (w), 681 (s); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.13 (m, 5H), 3.11-3.05 (m, 0.14H), 2.59-2.49 (m, 0.86H), 2.09-0.64 (m, 46H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): β -異性体 (主成分): δ 147.7, 128.2 (2C), 126.8 (2C), 125.6, 56.6, 56.3, 54.6, 47.0, 44.9, 42.6,

40.1, 39.5, 38.9, 36.6, 36.2, 35.9, 35.7, 35.6, 32.2, 29.9, 28.9, 28.3, 28.0, 24.2, 23.9, 22.9, 22.6, 21.0, 18.7, 12.5, 12.1; 元素分析 計算値 $C_{33}H_{52}$: C, 88.32; H, 11.68. 実測値: C, 88.12; H, 11.73

試験例 6-5 (5-フェニル-1-(トリメチルシリル)-ペンタ-1-イン)

5 ハロゲン化物: 5-ヨード-1-(トリメチルシリル)-ペンタ-1-イン (1.0 mmol)

有機亜鉛試薬: ジフェニル亜鉛 (1.5 mmol)

反応時間: 0.5 時間

無色油状物質 (201 mg, 93%);

FTIR (neat): cm^{-1} 2958 (w), 2902 (w), 2175 (w), 1478 (w), 1451 (s), 1395 (w), 1366 (s), 1268 (w), 1167 (w), 997 (s); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31-7.25 (m, 3H), 7.21-7.17 (m, 2H), 2.72 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.84 (tt, $J = 7.6, 7.1$ Hz, 2H), 0.16 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 141.3, 128.2 (2C), 128.0 (2C), 125.5, 106.8, 87.4, 34.5, 30.0, 19.1, 0.0 (3C); HRMS (EI, 70 eV) m/z $[M]^+$ 計算値 $C_{14}H_{20}Si$, 216.1334; 実測値, 216.1305. 元素分析 計算値 $C_{14}H_{20}Si$: C, 77.71; H, 9.32. 実測値: C, 77.53; H, 9.13.

試験例 6-6 ~ 試験例 6-7 (エチル 6-フェニルヘキサノエート)

試験例 6-6

ハロゲン化物: エチル 6-ヨードヘキサノエート (1.0 mmol)

有機亜鉛試薬: ジフェニル亜鉛 (1.5 mmol)

20 反応時間: 0.5 時間

無色油状物質 (218 mg, 99%)

試験例 6-7

ハロゲン化物: エチル 6-ブロモヘキサノエート (1.0 mmol)

有機亜鉛試薬: ジフェニル亜鉛 (1.5 mmol)

25 反応時間: 0.5 時間

無色油状物質 (200 mg, 91%)

表題化合物の分析データは、Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 1340-1341 に報告されている。

試験例 6-8 (5-(4-メチルフェニル)ペンチルアセテート)

ハロゲン化物：5-ブロモペンチルアセテート(1.0 mmol)

有機亜鉛試薬：ジ(4-メチルフェニル)亜鉛(1.5 mmol)

反応時間：0.5時間

無色油状物質 (183 mg, 83%);

- 5 FTIR (neat): cm^{-1} 3020 (w), 2933 (m), 2866 (w), 1739 (s), 1517 (w), 1463 (w), 1366 (m), 1236 (s), 1044 (m), 805 (m); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.12–7.03 (m, 4H), 4.04 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.68–1.58 (m, 4H), 1.43–1.34 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 171.2, 139.3, 135.1, 128.9 (2C), 128.2 (2C), 64.5, 35.3, 31.1, 28.4, 25.5, 21.0 20.9; 元素分析 計算値 $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$:
10 C, 76.33; H, 9.15. 実測値: C, 76.33; H, 9.19.

試験例6-9 (4-(2-メチルフェニル)シクロヘキシル ピパロエート)

ハロゲン化物：参考例1で得られたトランス-4-ブロモシクロヘキシルピパロエート(1.0 mmol)

有機亜鉛試薬：ジ(2-メチルフェニル)亜鉛(1.5 mmol)

- 15 反応時間：0.5時間

無色油状物質 (268 mg, 98%, トランス/シス = 55/45);

- FTIR (neat): cm^{-1} 3022 (w), 2937 (m), 2863 (w), 1723 (s), 1480 (w), 1461 (w), 1283 (m), 1162 (s), 1034 (m), 1015 (m), 751 (m), 726 (w); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) トランス異性体: δ 7.21–7.07 (m, 4H), 4.80–4.73 (m, 1H), 2.76–2.70 (m, 1H); 2.33 (s, 3H), 2.12–2.07 (m, 2H), 1.91–1.85 (m, 2H), 1.63–1.41 (m, 4H), 1.20 (s, 9H), シス異性体: δ 7.24–7.08 (m, 4H), 5.11–5.08 (m, 1H), 2.82–2.74 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.05–1.98 (m, 2H), 1.84–1.74 (m, 2H), 1.71–1.62 (m, 4H), 1.26 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) トランス異性体: δ 178.1, 144.1, 135.2, 130.3, 126.2, 125.8, 125.1, 72.5, 38.9, 38.6, 32.1 (2C), 31.3 (2C), 27.1 (3C), 19.3, シス異性体: δ 177.8, 145.0, 135.1,
20 120.3, 126.2, 125.7, 125.2, 68.4, 39.1, 39.0, 30.5 (2C), 27.6 (2C), 27.3 (3C), 19.4;
25 元素分析 計算値 $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2$: C, 78.79; H, 9.55. 実測値: C, 78.64; H, 9.54.

試験例6-10 (3-(4-メトキシフェニル)プロピオニトリル)

ハロゲン化物：3-ヨードプロピオニトリル(1.0 mmol)

有機亜鉛試薬：ジ(4-メトキシフェニル)亜鉛(1.5 mmol)

反応時間: 0.5 時間。

無色油状物質 (151 mg, 86%);

FTIR (neat): cm^{-1} 3004 (w), 2937 (w), 2836 (w), 2240 (m), 1611 (w), 1509 (s), 1459 (w), 1301 (w), 1245 (s), 1177 (m), 1109 (w), 832 (m), 809 (m), 700 (w); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.70 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.28 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.92 (tt, $J = 7.5, 6.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 158.0, 131.5, 129.2 (2C), 119.5, 113.8 (2C), 55.1, 33.2, 26.9, 16.1; 元素分析 計算値 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$: C, 75.40; H, 7.48; N, 7.99. 実測値: C, 75.29; H, 7.67; N, 7.72

10 試験例 6-11 (メチル 2,3,4-トリ-*O*-アセチル-6-デオキシ-6-[3,4-(メチレンジオキシ)フェニル]- β -D-グルコピラノシド)

ハロゲン化物: メチル 2,3,4-トリ-*O*-アセチル-6-デオキシ-6-ヨード- β -D-グルコピラノシド (1.0 mmol)

有機亜鉛試薬: ジ[3,4-(メチレンジオキシ)フェニル]亜鉛 (2.0 mmol) ($\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$ (2.0 mmol) と ArMgBr (0.8-1.0 M の THF 溶液, 4.0 mmol) を使用した。)

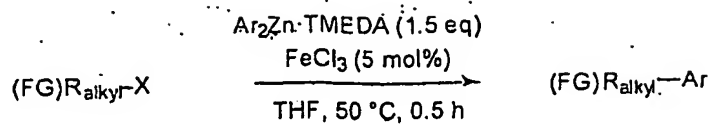
反応時間: 0.5 時間

無色油状物質 (382 mg, 90%);

FTIR (neat): cm^{-1} 1746 (s), 1492 (m), 1443 (m), 1366 (m), 1216 (s), 1030 (s), 928 (m), 809 (w); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.75-6.71 (m, 2H), 6.66-6.62 (m, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.44 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.94-4.85 (m, 3H), 3.91 (dt, $J = 9.5, 2.9$ Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 170.1 (2C), 169.8, 147.4, 146.1, 130.1, 122.2, 110.0, 108.0, 101.2, 100.8, 96.2, 72.3, 71.0, 70.3, 69.4, 54.9, 37.1, 20.7 (2C), 20.6; 元素分析 計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_{10}$: C, 56.60; H, 9.70. 実測値: C, 56.54; H, 9.97.

25

表 5



試験例	(FG)R _{alkyl} -X	有機亜鉛試薬	収率 (%)
6-1			98 (X = I)
6-2		Ph ₂ Zn	97 (X = Br)
6-3			88 (X = Cl)
6-4		Ph ₂ Zn	89
6-5		Ph ₂ Zn	93
6-6		Ph ₂ Zn	99 (X = I)
6-7			91 (X = Br)
6-8			83
6-9			98
6-10			86
6-11			90

表中、収率は単離収率を示す。

実施例 7

試験例 7-1 ~ 試験例 7-6

- 5 下記の要領に従って、各種金属試薬およびハロゲン化物が生成物の収率に与える影響を調べた。

乾燥した反応容器に、各種芳香族亜鉛試薬 ArZnX ($\text{X} = \text{Br}, \text{I}$) (0.5 M THF 溶液, 4.0 mL, 2.0 mmol) 及びマグネシウム化合物 $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{MgCl}$ (1.1 M Et_2O , 溶液 1.8 mL, 2.0 mmol) の混合物を、0 °C で 0.5-1 時間攪拌した。得られた溶液に、TMEDA (0.30 mL, 2.0 mmol)、各種ハロゲン化物 (表 6 中、「(FG) $\text{R}_{\text{alkyl}}\text{-X}$ 」で示す) (1.0 mmol)、及び、次いで、 FeCl_3 (0.1 M THF 溶液, 0.5 mL, 0.05 mmol) を 0 °C で加えた。反応混合物を 30 °C で 6 時間攪拌した。飽和 NH_4Cl 水溶液で反応を終了させ、混合物をフロリジール (Florisil: 登録商標) のパッドを通して濾過し、真空下で濃縮させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

試験例 7-1 (エチル 3-[5-(トリメチルシリル)ペンタ-4-イル]ベンゾエート)

ハロゲン化物: 5-ヨード-1-(トリメチルシリル)ペンタ-1-イン (1.0 mmol)

芳香族亜鉛試薬: 3-(エトキシカルボニル)フェニル亜鉛ヨーダイド (2.0 mmol)

反応時間: 6 時間

無色油状物質 (262 mg, 91%)

FTIR (neat): cm^{-1} 2955 (w), 2904 (w), 2175 (m), 1717 (s), 1447 (w), 1365 (w), 1275 (s), 1195 (w), 1105 (m), 1025 (w), 841 (s), 750 (m), 712 (m); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.91-7.86 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 2H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.86 (tt, $J = 7.5, 7.1$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.18 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 166.7, 141.8, 133.0, 132.7, 130.5, 129.5, 127.1, 106.7, 85.2, 60.9, 34.4, 30.0, 19.2, 14.3, 0.1 (3C); 元素分析 計算値 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$: C, 70.78; H, 8.39. 実測値: C, 70.64; H, 8.52

試験例 7-2 (エチル 3-(3-シアノプロピル)ベンゾエート)

ハロゲン化物: 4-ヨードブチロニトリル (1.0 mmol)

芳香族亜鉛試薬: 3-(エトキシカルボニル)フェニル亜鉛ヨーダイド (2.0 mmol)

反応時間: 6 時間

無色油状物質 (156 mg, 72%)

FTIR (neat): cm^{-1} 2981 (w), 2937 (w), 2871 (w), 1713 (s), 1445 (w), 1368 (w), 1277 (s), 1196 (s), 1106 (s), 1084 (m), 1023 (m), 861 (w), 751 (s), 695 (m); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.92-7.84 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.32 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.99 (tt, $J = 7.5, 6.9$ Hz, 2H), 1.38

(t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 166.4, 139.9, 132.8, 130.8, 129.2, 128.6, 127.7, 119.2, 60.9, 34.1, 26.7, 16.3, 14.1; 元素分析 計算値 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: C, 71.78; H, 6.96, N, 6.45.

試験例 7-3 (エチル 3-(3-ピバロキシシクロヘキシル)ベンゾエート)

- 5 ハロゲン化物: 参考例 1 で得られた 3-プロモシクロヘキシル ピバロエート(トランス/シス = 33/67, 1.0 mmol)

芳香族亜鉛試薬: 3-(エトキシカルボニル)フェニル亜鉛 ヨーダイド(2.0 mmol)

反応時間: 24 時間

無色油状物質 (260 mg, 78%, トランス/シス = 47/53)

- 10 FTIR (neat): cm^{-1} 2977 (w), 2937 (w), 2867 (w), 1721 (s), 1283 (m), 1162 (m), 1109 (m), 1028 (w), 754 (w), 654 (w); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) トランス異性体: δ 7.92-7.86 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 2H), 5.21-5.16 (m, 1H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 3H), 1.58-1.47 (m, 2H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.26 (s, 9H), シス異性体: δ 7.92-7.87 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 2H), 4.87-4.79 (m, 1H), 4.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.58-1.33 (m, 4H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.18 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) トランス異性体: δ 177.7, 166.8, 146.8, 131.4, 130.6, 128.4, 127.9, 127.3, 69.3, 60.9, 39.0, 38.4, 37.2, 33.4, 29.3, 27.2 (3C), 21.1, 14.3, シス異性体: δ 177.9, 166.7, 146.1, 131.4, 130.6, 128.4, 127.8, 127.4, 72.5, 60.9, 42.4, 39.1, 38.6, 32.9, 31.2, 27.1 (3C), 24.1, 14.3; 元素分析 計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4$: C, 72.26; H, 8.49.
- 15
- 20

試験例 7-4 (4-シクロヘキシルベンゾニトリル)

ハロゲン化物: 3-プロモシクロヘキサン(1.0 mmol)

芳香族亜鉛試薬: 4-シアノフェニル亜鉛 プロマイド(2.0 mmol)

- 25 反応時間: 6 時間

無色油状物質 (167 mg, 90%)

FTIR (neat): cm^{-1} 2925 (s), 2852 (m), 2227 (m), 1607 (m), 1505 (m), 1449 (m), 1415 (w), 1177 (w), 1000 (w), 823 (s); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 4H), 1.80-1.69 (m,

1H), 1.47-1.33 (m, 4H), 1.33-1.20 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 153.4, 132.1 (2C), 127.6 (2C), 119.1, 109.5, 44.7, 33.9 (2C), 26.6 (2C), 25.9; 元素分析 計算値 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}$: C, 84.28; H, 8.16; N, 7.56. 実測値: C, 84.12; H, 8.36; N, 7.36.

試験例 7-5 (4-(4-シアノフェニル)-*N*-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン)

5 ハロゲン化物: 4-プロモ-*N*-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン (1.0 mmol)

芳香族亜鉛試薬: 4-シアノフェニル亜鉛 プロマイド (2.0 mmol)

反応時間: 6 時間

淡黄色固体 (253 mg, 79%)

FTIR (neat): cm^{-1} 3014 (w), 2943 (w), 2923 (w), 2856 (w), 2227 (m), 1688 (s), 1466 (m), 1455 (m), 1436 (m), 1273 (w), 1218 (s), 1125 (m), 1057 (m), 1009 (m), 917 (w), 838 (m), 760 (s), 702 (s); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.39-7.26 (m, 7H), 5.16 (br s, 2H), 4.35 (br s, 2H), 2.89 (br s, 2H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 155.2, 150.8, 136.7, 132.4 (2C), 128.5 (2C), 128.0, 127.9 (2C), 127.6 (2C), 118.8, 110.3, 67.2, 44.3 (2C), 42.7, 32.6 (2C);

15 元素分析 計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 74.98; H, 6.29; N, 8.74. 実測値: C, 74.80; H, 6.42, N, 8.54.

試験例 7-6 (2-ピリジルデカン)

ハロゲン化物: ヨードデカン (1.0 mmol)

芳香族亜鉛試薬: 2-ピリジル亜鉛 プロマイド (1.5 mmol)

20 反応時間: 0.5 時間

無色油状物質 (215 mg, 98%)

FTIR (neat): cm^{-1} 2923 (s), 2854 (s), 1590 (m), 1569 (w), 1468 (m), 1434 (m), 1148 (w), 1050 (w), 994 (w), 747 (s); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.52 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.58 (td, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 6.9, 4.9$ Hz, 3H), 2.78 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 14H), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 162.5, 149.2, 136.2, 122.7, 120.8, 38.4, 31.9, 29.9, 29.6, 29.5 (2C), 29.4, 29.3, 22.7, 14.1; 元素分析 計算値 $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}$: C, 82.13; H, 11.49; N, 6.38. 実測値: C, 82.01; H, 11.39; N, 6.19.

表 6

$\begin{array}{c} \text{(FG)ArZnCH}_2\text{SiMe}_3 \text{ (2.0 eq)} \\ \text{FeCl}_3 \text{ (5 mol\%)} \\ \text{TMEDA (2.0 eq)} \\ \text{(FG)R}_{\text{alkyl}}\text{-X} \xrightarrow{\text{THF, 30 }^\circ\text{C, 6 h}} \text{(FG)R}_{\text{alkyl}}\text{-Ar(FG)} \end{array}$			
試験例	(FG)R _{alkyl} -X	有機亜鉛試薬	収率 (%)
7-1			91
7-2			72
7-3			78
7-4			90
7-5			79
7-6	$n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}\text{-I}$		98

表中、L は CH_2SiMe_3 を示す。

表中、収率は単離収率を示す。

実施例 8

5 試験例 8-1 (5-ブトキシ-2,2-ジメチル-3-(フェニルメチル)テトラヒドロフラン)

有機亜鉛試薬として、ジフェニル亜鉛(1.5 mmol)を使用し、ハロゲン化物として、2-ヨードエタナール プチル 1,1-ジメチル-2-プロペニルアセテート(1.0 mmol)を使用した以外は試験例 6-1 と同様の手法で表題化合物を得た(手法A)。無色油状物質(198 mg, 76%)。

FTIR (neat): cm^{-1} 3008 (w), 2962 (m), 2933 (m), 2873 (m), 1455 (w), 1366 (w), 1328 (w), 1246 (w), 1096 (s), 1034 (s), 980 (s), 911 (w), 836 (w), 726 (m), 699 (s); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) トランス異性体: δ 7.30-7.26 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 4.97 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.65 (dt, $J = 9.7, 6.9$ Hz, 1H), 3.30 (dt, $J = 9.7, 6.9$ Hz, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H),

1.55-1.45 (m, 2H), 1.38-1.26 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), シス異性体 δ 7.31-7.25 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 5.03-4.99 (m, 1H), 3.71 (dt, $J = 9.7, 6.9$ Hz, 1H), 3.34 (dt, $J = 9.7, 6.9$ Hz, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.57-2.49 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.44-1.32 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) トランス異性体: δ 140.8, 128.7 (2C), 128.3 (2C), 126.0, 101.7, 83.4, 66.6, 47.6, 40.0, 36.4, 31.8, 29.7, 23.8, 19.4, 13.9, シス異性体: δ 140.9, 128.6 (2C), 128.4 (2C), 126.0, 103.0, 82.7, 67.7, 50.3, 39.0, 36.6, 31.9, 28.0, 23.2, 19.4, 13.9; 元素分析 計算値 $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$: C, 77.82; H, 9.99. 実測値: C, 77.69; H, 10.02.

試験例 8-2 (5-ブトキシ-2,2-ジメチル-3-[3,4-(メチレンジオキシ)フェニルメチル]テトラヒドロフラン)

有機亜鉛試薬として、ジ[3,4-(メチレンジオキシ)フェニル]亜鉛(1.5 mmol)を使用し、ハロゲン化物として、2-ヨードエタナール プチル 1,1-ジメチル-2-プロペニルアセテート (1.0 mmol)を使用した以外は試験例 6-1 と同様の手法で表題化合物を得た (手法A)。無色油状物質 (264 mg, 86%);

FTIR (neat): cm^{-1} 2964 (m), 2935 (m), 2875 (m), 1505 (m), 1490 (s), 1441 (m), 1366 (w), 1245 (s), 1191 (w), 1096 (s), 1036 (s), 980 (s), 924 (m), 812 (w); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) トランス異性体: δ 6.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.96 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.65 (dt, $J = 9.2, 6.6$ Hz, 1H), 3.30 (dt, $J = 9.2, 6.6$ Hz, 1H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 1H), 1.56-1.46 (m, 2H), 1.38-1.27 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), シス異性体 δ 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.03-4.98 (m, 1H), 3.71 (dt, $J = 9.7, 6.9$ Hz, 1H), 3.34 (dt, $J = 9.7, 6.9$ Hz, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.60-1.47 (m, 2H), 1.43-1.30 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) トランス異性体: δ 147.5, 145.7, 134.6, 121.5, 109.1, 108.1, 101.7, 100.8, 83.3, 66.6, 47.8, 38.9, 36.1, 31.8, 29.7, 23.8, 19.4, 13.9, シス異

性体: δ 147.5, 145.7, 134.7, 121.4, 109.0, 108.1, 103.0, 100.8, 82.6, 67.7, 50.4, 39.0, 36.2, 31.9, 28.0, 23.2, 19.4, 13.8; 元素分析 計算値 $C_{18}H_{26}O_4$: C, 70.56; H, 8.55. 実測値: C, 70.28; H, 8.60

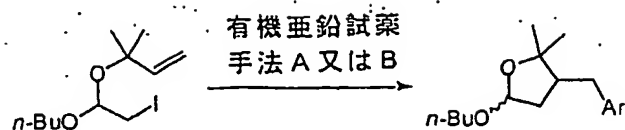
試験例 8-3 (5-ブトキシ-2,2-ジメチル-3-(4-シアノフェニルメチル)テトラヒドロフラン)

芳香族亜鉛試薬として、4-シアノフェニル亜鉛 プロマイド (2.0 mmol) を使用し、ハロゲン化物として、2-ヨードエタナール プチル 1,1-ジメチル-2-プロペニルアセテート (1.0 mmol) を使用し、反応時間を 24 時間とした以外は、試験例 7-1 と同様の手法で表題化合物を得た (手法 B)。無色油状物質 (210 mg, 73%);

- 10 FTIR (neat): cm^{-1} 2962 (m), 2933 (m), 2871 (w), 2229 (m), 1609 (m), 1451 (w), 1366 (w), 1328 (w), 1246 (w), 1094 (s), 1034 (s), 978 (s), 911 (w), 854 (m), 822 (m), 764 (w); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) トランス異性体: δ 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.97 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.65 (dt, $J = 9.2$; 6.6 Hz, 1H), 3.30 (dt, $J = 9.2$, 6.6 Hz, 1H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.55-2.39 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 1H),
- 15 1.80-1.72 (m, 1H), 1.56-1.46 (m, 2H), 1.38-1.27 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), シス異性体 δ 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.04-4.98 (m, 1H), 3.71 (dt, $J = 9.2$, 6.9 Hz, 1H), 3.34 (dt, $J = 9.2$, 6.9 Hz, 1H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.65-1.45 (m, 2H), 1.43-1.25 (m, 2H), 1.25 (s, 3H),
- 20 1.22 (s, 3H), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) トランス異性体: δ 146.4, 132.2 (2C), 129.5 (2C), 118.9, 110.0, 101.6, 83.2, 66.6, 47.3, 38.7, 36.6, 31.7, 29.6, 23.8, 19.3, 13.8, シス異性体: δ 146.5, 132.1 (2C), 129.4 (2C), 118.8, 109.8, 102.7, 82.5, 67.5, 49.5, 38.5, 36.6, 31.7, 28.0, 23.2, 19.2, 13.7; 元素分析 計算値 $C_{18}H_{25}NO_2$: C, 75.22; H, 8.77; N, 4.87. 実測値: C, 75.04; H, 8.84; N, 4.72.

25

表 7



試験例	Ar	手法	収率 (%)
8-1		A	76% (63/37)
8-2		A	86% (64/36)
8-3		B	73% (63/37)

表中、収率は単離収率を示す。

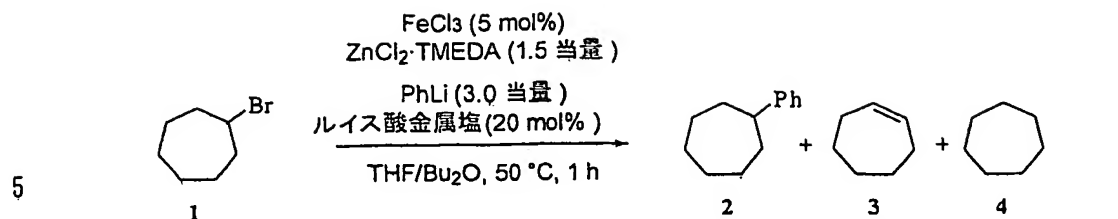
実施例 9

試験例 9-1 ~ 試験例 9-15

- 5 下記の要領に従って、ルイス酸金属塩がクロスカップリング反応に与える影響を調べた。

まず、塩化亜鉛-TMEDA 錯体とそれに対して 2 当量のフェニルリチウムから調製したジフェニル亜鉛試薬に対し、臭化シクロヘプタン 1 と 20 mol% の下記表 8 に示されるルイス酸金属塩を加えた。そこに 5 mol% の塩化鉄を 0℃
 10 で加えてから 50℃ で 1 時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止した。解析は GC によって行い、収率は内部標準 n-デカンとの比較により算出した (表 8)。

表 8



10

試験例	ルイス酸 金属塩	条件	GC収率(%)			
			2	3	4	1
9-1	MgBr ₂	使用前に新たに調整	>98	微量	微量	0
9-2	CaCl ₂	精製せず	0	微量	微量	>98
9-3	BF ₃ ·OEt ₂	精製せず	6	3	3	<90
9-4	BEt ₃	1.0-M ヘキサン溶液	0	1	1	>95
9-5	Me ₃ SiCl	使用前に蒸留	3	6	2	<90
9-6	SnCl ₄	1.0-M ヘプタン溶液	0	2	2	>95
9-7	CuCl ₂	乾燥 (120 °C, 1 h, <0.5 mmHg)	0	2	3	>95
9-8	TiCl ₄	1.0-M トルエン溶液	>98	1	微量	<1
9-9	ZrCl ₄	乾燥 (120 °C, 1 h, <0.5 mmHg)	90	微量	微量	10
9-10	HfCl ₄	乾燥 (120 °C, 1 h, <0.5 mmHg)	76	1	1	11
9-11	AlCl ₃	精製せず	85	微量	微量	12
9-12	Ge ₂ Cl ₄	乾燥 (80 °C, 1 h, <0.5 mmHg)	10	4	5	77
9-13	InCl ₃	乾燥 (120 °C, 5 h, <0.5 mmHg)	0	微量	微量	>98
9-14	CeCl ₃	乾燥 (90 °C, 5 h, <0.5 mmHg)	1	1	3	>95
9-15	SmI ₂	1.0-M THF溶液	0	微量	微量	>98

15

20

試験例 9 - 2 ではマグネシウムと同族のカルシウムの塩化物を用いて反応を行ったが、クロスカップリング反応は全く起こらず、原料が定量的に回収された。アルドール反応などに用いられる代表的なルイス酸であるトリフロロボラン- ジエチルエーテル錯体、トリエチルボラン、クロロトリメチルシラン、塩化スズ(IV)、塩化銅(II)を試したが、これらはいずれもほとんど触媒活性を示さず原料回収に終わった(試験例 9 - 3 ~ 試験例 9 - 7)。

25

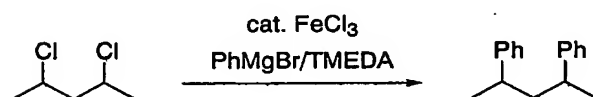
4 族の金属塩化物を用いたところ、反応が促進されカップリング体 2 が良好な収率で得られた。触媒活性はチタン>ジルコニウム>ハフニウムの順番であった(試験例 9 - 8 ~ 試験例 9 - 10)。また塩化アルミニウムを添加

した場合も、原料が若干残るもののクロスカップリング反応が良好に進行した（試験例 9-11）。また、同族のガリウムもわずかながら触媒活性を示した。しかしながら、同族のインジウムは触媒活性を示さなかった。（試験例 9-12、試験例 9-13）。ルイス酸として頻繁に用いられるランタノイドの中から塩化セリウム(III)、ヨウ化サマリウムを試したが、全く触媒活性を示さなかった。

以上の検討より、臭化マグネシウムの他に 4 族の金属塩化物と塩化アルミニウム(III)が良好な触媒活性を有していることが明らかになった。特に塩化チタン(IV)がマグネシウムに匹敵する触媒活性を示した。

実施例 10

2,4-ジフェニルペンタン



2,4-ジクロロペンタン (70.5 mg, 0.5 mmol) と FeCl_3 (0.5 mL の 0.1 M THF 溶液, 0.05 mmol) の混合物の THF (0.5 mL) 溶液に、50 °C で、1 時間にわたって、シリンジポンプを介して、フェニルマグネシウムブロマイド (1.25 mL の 0.96 M THF 溶液, 1.2 mmol) 及び TMEDA (181.1 μL , 1.2 mmol) の混合物を加えた。得られた混合物をその温度で 20 分間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止させ、3 mL の酢酸エチルで希釈した。充填シリカゲル (溶離液; 酢酸エチル) を通して濾過し、減圧下で濃縮させた。 ^1H NMR から所望とする生成物がほぼ定量的な収率で得られたことが示された。循環型 GPC による生成で純粋な化合物が 71% の収率で得られた。

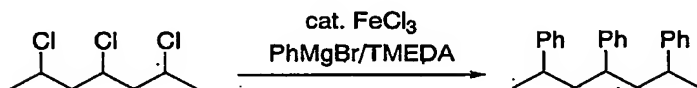
ジアステレオマー 1:1 混合物の ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 一方のジアステレオマーの CH_3), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, もう一方のジアステレオマーの CH_3), 1.76 (distorted dt, $J = 13.2, 7.4$ Hz, 0.5H, 一方のジアステレオマーの CHH), 1.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, も

- う一方のジアステレオマーの CH_2), 1.94 (distorted dt, $J = 13.2, 7.4$ Hz, 0.5H, 一方のジアステレオマーの $-\text{CHH}-$), 2.48 (sextet, $J = 7.4$ Hz, 1H, もう一方のジアステレオマーの CHPh), 2.64 (sextet, $J = 7.4$ Hz, 1H, 一方のジアステレオマーの CHPh), 7.10–7.21 (m, 6H, 両ジアステレオマーの芳香族プロトン), 7.26–7.31 (m, 4H, 両ジアステレオマーの芳香族プロトン). EI-MS (70 eV) m/z $[\text{M}]^+$ 計算値 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}$, 224.2, 実測値 224.0

実施例 11

2,4,6-トリフェニルヘプタン

10



- 2,4,6-トリクロロヘプタン (67 mg, 0.33 mmol) 及び FeCl_3 (0.5 mL of a 0.1-M THF solution, 0.05 mmol) の混合物の THF 溶液に、50℃にて、5 時間にわたって、シリンジポンプを介して、フェニルマグネシウムブロマイド (1.25 mL of a 0.96-M THF solution, 1.2 mL) 及び TMEDA (181.1 μL , 1.2 mmol) の混合物を加えた。得られた混合物をその温度で 20 分間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止させ、3 mL の酢酸エチルで希釈した。充填シリカゲル (溶離液; 酢酸エチル) を通して濾過し、減圧下で濃縮させた。純粋な生成物が 65% の収率で得られた (フラッシュクロマトグラフィー、溶離液: ヘキサン)

- 3 種のジアステレオマー混合物の ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.0 H) 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.4H), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.8H), 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.8H), 1.69–2.01 (m, 4H), 2.30–2.62 (m, 3H), 6.96–7.31 (m, 15H, 芳香族プロトン), EI-MS (70 eV) m/z $[\text{M}]^+$ 計算値 $\text{C}_{25}\text{H}_{28}$, 328.2, 実測値 327.9.

請 求 の 範 囲

1. 下記式(1)で示される芳香族化合物の製造方法であって、



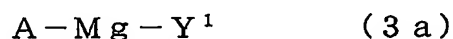
- 5 [式中、Rは、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は、 $C_3 \sim C_{10}$ 飽和環基若しくは不飽和環基であって、前記環は、酸素原子又は式 $-N(B)-$ で示される基(式中、Bは水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ 炭化水素基、又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル基である。)で中断されていてもよく、かつ、置換基を有していてもよく、
- 10 Aは、置換基を有していてもよい $C_4 \sim C_{20}$ 芳香族基又は置換基を有していてもよい複素芳香族基である。]

鉄触媒およびジアミン化合物存在下、下記式(2)で示される化合物と、



- [式中、Rは上記の意味を有する。Xは、ハロゲン原子又はスルホン酸エステルである。]
- 15

下記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬と、



- [式中、Aは上記の意味を有する。 Y^1 は、臭素、ヨウ素、塩素、又は炭素アニオン配位子である。]
- 20 を反応させることを特徴とする、芳香族化合物の製造方法。

2. 鉄触媒が、鉄塩又は鉄錯体であることを特徴とする、請求項1に記載の芳香族化合物の製造方法。

- 25 3. ジアミン化合物が、2座配位子であることを特徴とする、請求項1又は2に記載の芳香族化合物の製造方法。

4. Rが、置換基を有していてもよい第一級アルキル基、又は、置換基を有していてもよい第二級アルキル基であることを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載の芳香族化合物の製造方法。

5. Aが、置換基を有していてもよいC₄～C₂₀アリール基であることを特徴とする、請求項1～4のいずれかに記載の芳香族化合物の製造方法。

6. 下記式(1)で示される芳香族化合物の製造方法であって、



- 10 [式中、Rは、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は、C₃～C₁₀飽和環基若しくは不飽和環基であって、前記環は、酸素原子又は式-N(B)-で示される基(式中、Bは水素原子、置換基を有していてもよいC₁～C₁₀炭化水素基、又は置換基を有していてもよいC₁～C₁₀アルコキシカルボニル基である。)で中断されていてもよく、かつ、置換基を有していてもよく、
- 15 Aは、置換基を有していてもよいC₄～C₂₀芳香族基又は置換基を有していてもよい複素芳香族基である。]

ジアミン化合物存在下、

下記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬と、



- 20 [式中、Aは上記の意味を有する。Y¹は、臭素、ヨウ素、塩素、又は炭素アニオン配位子である。]

下記式(4b)で示される亜鉛化合物とを反応させ、反応混合物を得る工程と、



- 25 [式中、Z³およびZ⁴は、それぞれ、互いに独立し、同一または異なって、臭素、ヨウ素、塩素、フッ素、又はトリフルオロメタンスルホニル基である。]
- 鉄触媒存在下、前記反応混合物と、下記式(2)で示される化合物と、



〔式中、Rは上記の意味を有する。Xは、ハロゲン原子又はスルホン酸エステルである。〕

を反応させる工程とを含むことを特徴とする、芳香族化合物の製造方法。

- 5 7. 鉄触媒が、鉄塩又は鉄錯体であることを特徴とする、請求項6に記載の芳香族化合物の製造方法。

8. ジアミン化合物が、2座配位子であることを特徴とする、請求項6又は7に記載の芳香族化合物の製造方法。

10

9. Rが、置換基を有していてもよい第一級アルキル基、又は、置換基を有していてもよい第二級アルキル基であることを特徴とする、請求項6～8のいずれかに記載の芳香族化合物の製造方法。

- 15 10. Aが、置換基を有していてもよい $C_4 \sim C_{20}$ アリール基であることを特徴とする、請求項6～9のいずれかに記載の芳香族化合物の製造方法。

11. 下記式(1)で示される芳香族化合物の製造方法であって、



- 20 〔式中、Rは、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は、 $C_3 \sim C_{10}$ 飽和環基若しくは不飽和環基であって、前記環は、酸素原子又は式-N(B)-で示される基(式中、Bは水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ 炭化水素基、又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル基である。)で中断されていてもよく、かつ、置換基を有していてもよく、
- 25 Aは、置換基を有していてもよい $C_4 \sim C_{20}$ 芳香族基又は置換基を有していてもよい複素芳香族基である。〕

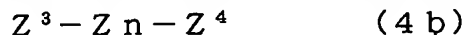
ジアミン化合物存在下、

下記式(3c)で示される芳香族リチウム試薬と、



[式中、Aは上記の意味を有する。]

下記式(4b)で示される亜鉛化合物とを反応させ、



[式中、 Z^3 および Z^4 は、それぞれ、互いに独立し、同一または異なって、

5 臭素、ヨウ素、又は塩素である。]

次いで、マグネシウム、チタン、ジルコニウム、ハフニウム、ガリウム及びアルミニウムからなる群より選ばれる一種以上の金属を含むルイス酸金属化合物を反応させ、反応混合物を得る工程と、

鉄触媒存在下、前記反応混合物と、下記式(2)で示される化合物と、



[式中、Rは上記の意味を有する。Xは、ハロゲン原子又はスルホン酸エステルである。]

を反応させる工程とを含むことを特徴とする、芳香族化合物の製造方法。

15 12. 鉄触媒が、鉄塩又は鉄錯体であることを特徴とする、請求項11に記載の芳香族化合物の製造方法。

13. ジアミン化合物が、2座配位子であることを特徴とする、請求項11又は12に記載の芳香族化合物の製造方法。

20

14. Rが、置換基を有していてもよい第一級アルキル基、又は、置換基を有していてもよい第二級アルキル基であることを特徴とする、請求項11～13のいずれかに記載の芳香族化合物の製造方法。

25 15. Aが、置換基を有していてもよい $C_4 \sim C_{20}$ アリール基であることを特徴とする、請求項11～14のいずれかに記載の芳香族化合物の製造方法。

16. ルイス酸金属化合物が、下記式(4c)で示される金属化合物であることを特徴とする、請求項11～15のいずれかに記載の芳香族化合物の製造方法。



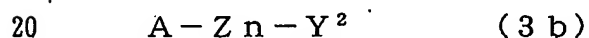
- 5 [式中、Mは、マグネシウム、チタン、ジルコニウム、ハフニウム、ガリウム、又はアルミニウムであり、 Z^1 は、それぞれ独立して、同一又は異なって、臭素、ヨウ素、塩素、又は炭素アニオン配位子であり、nは2～4の整数である。]

- 10 17. 下記式(1)で示される芳香族化合物の製造方法であって、

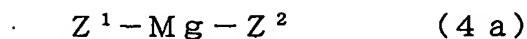


- [式中、Rは、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は、 $C_3 \sim C_{10}$ 飽和環基若しくは不飽和環基であって、前記環は、酸素原子又は式-N(B)-で示される基(式中、Bは水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ 炭化水素基、又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル基である。)で中断されていてもよく、かつ、置換基を有していてもよく、Aは、置換基を有していてもよい $C_4 \sim C_{20}$ 芳香族基又は置換基を有していてもよい複素芳香族基である。]

- ジアミン化合物存在下、下記式(3b)で示される芳香族亜鉛試薬と、



- [式中、Aは上記の意味を有する。 Y^2 は、臭素、ヨウ素、又は塩素である。] 下記式(4a)で示されるマグネシウム化合物とを反応させ、反応混合物を得る工程と、



- 25 [式中、 Z^1 は、炭素アニオン配位子であり、 Z^2 は、臭素、ヨウ素、又は塩素である。]

鉄触媒存在下、前記反応混合物と、下記式(2)で示される化合物と、



[式中、Rは上記の意味を有する。Xは、ハロゲン原子又はスルホン酸エステルである。]

を反応させる工程とを含むことを特徴とする、芳香族化合物の製造方法。

- 5 18. 鉄触媒が、鉄塩又は鉄錯体であることを特徴とする、請求項17に記載の芳香族化合物の製造方法。

19. ジアミン化合物が、2座配位子であることを特徴とする、請求項17又は18に記載の芳香族化合物の製造方法。

10

20. Rが、置換基を有していてもよい第一級アルキル基、又は、置換基を有していてもよい第二級アルキル基であることを特徴とする、請求項17～19のいずれかに記載の芳香族化合物の製造方法。

- 15 21. Aが、置換基を有していてもよい $C_4 \sim C_{20}$ アリール基であることを特徴とする、請求項17～20のいずれかに記載の芳香族化合物の製造方法。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.